

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN
MARCOS**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

UNIDAD DE POSGRADO

**“EFECTO DEL EXTRACTO ETANOLICO DEL FRUTO
DE *Physalis peruviana* (“AGUAYMANTO”) SOBRE LA
GLUCEMIA EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN”**

Tesis

**Para optar al Grado Académico de Magíster en Farmacología con
Mención en Farmacología Experimental**

AUTOR

Leonardo Jesús Giraldo Bardalama

Lima – Perú

2014



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

UNIDAD DE POSGRADO



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN FARMACOLOGÍA CON MENCIÓN EN FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL

Siendo las 09:00 horas del 04 de setiembre de 2014 se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado Examinador y Calificador, presidido por la Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo e integrado por los siguientes miembros: Mg. César Máximo Fuertes Ruitón, Dr. Mario Carhuapoma Yance, Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa, y el Dr. Víctor Manuel Chumpitaz Cerrate; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"EFECTO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DEL FRUTO DE *Physalis peruviana* ("AGUAYMANTO") SOBRE LA GLUCEMIA EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN"**; del Bachiller en Farmacia y Bioquímica **LEONARDO JESÚS GIRALDO BARDALAMA**, de la Maestría en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental.

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Grado Académico de Magíster en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

A continuación el Jurado Examinador y Calificador procedió a la votación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

Muy Bueno (18)

Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Bachiller en Farmacia y Bioquímica, **LEONARDO JESÚS GIRALDO BARDALAMA**, el Grado Académico de Magíster en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental.

Siendo las *10:10* h. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las *10:30* h. del 04 de setiembre 2014.

Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (P.P.,T.C.)
Presidente

Mg. César Máximo Fuertes Ruitón (P.P.,D.E)
Miembro-Asesor

Dr. Mario Carhuapoma Yance (P.Asc.,T.C.)
Miembro

Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa (P.Aux.,T.C.)
Miembro

Dr. Víctor Manuel Chumpitaz Cerrate (P.Aux.,T.P.)
Miembro

Observaciones:

DEDICATORIA

A Dios por mostrarme día a día que con humildad, paciencia y sabiduría todo es posible.

A mis padres por darme el apoyo necesario en el transcurso de mi carrera y por ser ejemplos de trabajo y perseverancia.

A mi esposa Martha, por alentarme y apoyarme en los momentos más difíciles.

A mis hijos Leonardo y Piero por ser mi máximo incentivo y motivación para mis triunfos en mi vida.

A mis amigos por darme el apoyo, por estar pendientes de mi carrera, por ayudarme cuando más lo necesitaba, Mil Gracias

AGRADECIMIENTO

Primero y antes que nada, dar gracias a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Agradecer hoy y siempre a mi familia por el esfuerzo realizado por ellos. El apoyo en mis estudios, de ser así no hubiese sido posible. A mis padres, esposa e hijos y demás familiares ya que me brindan el apoyo, la alegría y me dan la fortaleza necesaria para seguir adelante.

Mi más amplio agradecimiento para mi asesor de Tesis el Dr. Cesar Fuertes, y al Dr. Jorge Luis Arroyo quienes con sus conocimientos, tiempo, paciencia e interés hicieron posible la realización de mi tesis y me brindaron todas las facilidades del laboratorio para ejecutar el trabajo de investigación.

Finalmente, quisiera expresar mi agradecimiento a quienes estuvieron vinculados de alguna manera a este trabajo de investigación; asistentes del laboratorio y amigos. A todos mi mayor reconocimiento y gratitud.

INDICE GENERAL

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

INDICE GENERAL

RESUMEN

SUMMARY

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 SITUACIÓN PROBLEMÁTICA	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	2
1.3 JUSTIFICACIÓN TEÓRICA:	2
1.4 JUSTIFICACIÓN PRÁCTICA:	3
1.5 OBJETIVO GENERAL.....	3
1.5.1 Objetivos específicos.	3
CAPITULO II: MARCO TEORICO.....	4
2.1 ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN	4
2.2 BASES TEÓRICAS.....	6
CAPITULO III: METODOLOGIA	13
3.1 MATERIAL.....	13
3.2 EQUIPOS, REACTIVOS Y MATERIALES	13
3.3 ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN.....	14
3.4 PREPARACIÓN DEL EXTRACTO ETANOLICO	14
3.5 ESTUDIO FOTOQUÍMICO PRELIMINAR	14
3.6 ENSAYOS DEL EFECTO HIPOGLICEMIANTE	14
3.7 ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.....	17
3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
3.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	18
CAPITULO IV: RESULTADOS	19
CAPITULO V: DISCUSION.	30
CONCLUSIONES.....	34

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	35
4 ANEXO	43
4.1 ANEXO 1	43
4.2 ANEXO 2	45
4.3 ANEXO 3	57

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto hipoglicemiante en ratas normales y diabéticas (inducida con aloxano) al administrar el extracto etanólico de los frutos de *Physalis peruviana* (Aguaymanto). **Materiales:** frutos de *Physalis peruviana* (Aguaymanto) y 56 ratas machos cepa Holtzman.

Método: Los animales de experimentación fueron divididos en 7 grupos (Normal, sobre carga de Glucosa, sobre carga de glucosa y glibenclamida, Insulina y tres concentraciones de Extracto) luego de realizado el experimento se dejó descansar 2 semanas y se produjo a randomizar y dividirlos en 7 grupos (Normal, aloxano, aloxano y glibenclamida, Insulina y tres concentraciones de extracto); después de 24 horas los animales presentaron un nivel de glucosa > 250 mg/dL y se procedió con el experimento; así mismo se realizó el estudio histológico del páncreas.

Resultado: Al administrar el extracto en las 3 concentraciones se observa un efecto hipoglicemiante llegando hasta un 41.5% de disminución de la glucemia en ratas con sobre carga oral de glucosa. En el experimento de inducción de diabetes con aloxano se observa una disminución de 4.38% a las 2 horas con el extracto 600 mg/dL; así también se observa en el estudio histológico un menor daño del páncreas en el grupo experimental de inducción de la diabetes con aloxano. **Conclusión:** Se demostró el efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de frutos de *Physalis peruviana* (Aguaymanto) administrado por vía oral en ratas con sobre carga de glucosa y aloxanizadas.

Palabras Clave:

Aguaymanto, *Physalis peruviana*, diabetes, aloxano, efecto hipoglicemiante.

SUMMARY

Objective: to determine the blood glucose lowering effect in normal and diabetic rats (alloxan-induced) to manage the ethanolic extract of the fruits of *Physalis peruviana* (Aguaymanto). **Materials:** fruits of *Physalis peruviana* (Aguaymanto) and 56 male Holtzman strain rats.

Method: The experimental animals were divided into 7 groups (Normal, overload of glucose on glucose load and glibenclamide, insulin and three concentrations of extract) then performed the experiment was allowed to stand for 2 weeks and came to randomize and divide in 7 groups (Normal, alloxan, alloxan and glibenclamide, insulin and three concentrations of extract); after 24 hours the animals had glucose levels > 250 mg / dL and proceeded with experiment; likewise histological study of the pancreas was performed. **Result:** When administering the extract in 3 concentrations, a hypoglycemic effect reaching 41.5% decrease in blood glucose in rats with oral glucose load on is observed. In the experiment with alloxan diabetes induction decreased 4.38% was observed after 2 hours with the extract 600 mg / dL; well observed in the histological study of the pancreas less damage in the experimental induction of diabetes with alloxan. **Conclusion:** The hypoglycemic effect of ethanol extract of fruits of *Physalis peruviana* (Aguaymanto) administered orally in rats on overload glucose and alloxan diabetes was demonstrated.

Keywords :

Aguaymanto, *Physalis peruviana* , diabetes, alloxan , hypoglycemic effect.

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Situación Problemática

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica considerada actualmente como un problema de Salud Pública (Arbañil, H., Valdivia, H., PNSO, r., 1995), se puede definir como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por un estado de hiperglucemia crónica que obedece a defectos en la secreción de insulina resistencia a esta hormona o ambos (Taylor, R., Agius L. 1988; Iwasaki, Y., Kondo, K., Muraset, T., 1996; Charlot, F., Nuñez, O., Tapia, Z., 2004; Calvo, I., 2009)

La diabetes mellitus (DM) es uno de los problemas más importantes de la medicina y afecta a un alto porcentaje de la población mundial (2% -10%). En la mayoría de los países en vías de desarrollo la Diabetes Mellitus ocupa el tercer lugar como causa de deceso, únicamente después de las enfermedades cardiovasculares y oncológicas (Head, J., Fuller, J., 1990; Rodriguez-Saldaña, J., Sosa, P., Garcia, A., 1994; ADA (American Diabetes Association), 1997).

En la actualidad esta patología constituye un serio problema de salud pública ya que afecta a 194 millones de personas alrededor del mundo y para el año 2025, se calcula serán 333 millones las personas que desarrollarán diabetes según estadísticas de la OMS (American Diabetes Association, 2003). El 35% de la población diabética procede de países industrializados y un 65% viven en países en vías de desarrollo, sólo en Latinoamérica hay alrededor de 19 millones de personas que padecen la enfermedad (American Diabetes Association, 2003).

En el Perú la prevalencia de diabetes es de 1% – 8% de la población general siendo Piura y Lima como los departamentos más afectados. Se menciona que en la actualidad la diabetes mellitus afecta a más de un millón de

peruanos y menos de la mitad han sido diagnosticados (Charlot, F., Nuñez, O., Tapia, Z., 2004). El grupo etáreo más afectado es el de 65 años a más, con un incremento considerable en personas entre 20 y 49 años de edad (Zimmet, P., Cowie, C., Ekoe, J., et al, 1996; Mann, J., 2002).

Esta enfermedad produce un impacto socioeconómico importante en el país, cuya valoración aún no ha sido adecuadamente realizada, pero se traduce en una gran demanda de los servicios ambulatorios, hospitalización prolongada, ausentismo laboral, discapacidad y mortalidad producto de las complicaciones agudas y crónicas (Villena, J., 1992; Arbañil, H., Valdivia, H., Pando, R., 1994).

1.2 Formulación del problema

¿El extracto etanólico del *Physalis peruviana* administrado por vía oral en un modelo experimental de inducción de hiperglucemia temporal y permanente tendrá efecto hipoglicemiante?

1.3 Justificación Teórica:

El aguaymanto también conocido como uchuva (*Physalis peruviana*) pertenece a la familia de las solanaceas y al género *Physalis*, cuenta con más de 80 variedades que se encuentra en estado silvestre y que se caracteriza porque sus frutos están encerrados dentro de un cáliz o capsula. Es originaria del Perú, es la especie mas conocida de este género. Colombia es el primer productor mundial de uchuva, seguido por Sudáfrica. Se cultiva de manera significativa en Zimbabwe, Kenya, Ecuador, Perú, Bolivia y México (Calvo, I., 2009).

Se le han atribuido muchas propiedades medicinales tales como antiasmático, diurético, antiséptico, sedante, analgésico, fortifica el nervio óptico, alivia problemas de garganta, elimina parásitos intestinales y amebas; además se reportan sus propiedades antidiabéticas (Ramadan, M., Morsel, J., 2003; Ahmad, S., Malk, A., Yasmin, R., et al, 1999). Rodriguez y

Col demostraron que la ingesta de *Physalis peruviana* (aguaymanto) reduce la glicemia a los 90 y 120 minutos postprandial en adultos jóvenes así como la ingesta de *Physalis peruviana* ejerce su mayor efecto hipoglicemiante a los 90 minutos postprandial (Rodriguez, S., Rodriguez, E., 2007).

1.4 Justificación Práctica:

Con la presente investigación se amplía el conocimiento sobre el aguaymanto (*Physalis peruviana*) para contribuir a un mejor uso de ésta especie y se pueda obtener el metabolito activo que le da ese efecto hipoglicemiante encontrada en la fracción etanólico la cual podría ser por contener compuesto fenólicos que poseen diferentes actividades biológicas.

1.5 Objetivo general.

Determinar el efecto hipoglicemiante en ratas normales y diabéticas (inducida con aloxano) al administrar el extracto etanólico de los frutos de *Physalis peruviana* (Aguaymanto)

1.5.1 Objetivos específicos.

- Realizar la recolección y la identificación botánica del Aguaymanto
- Realizar el estudio fitoquímico del extracto etanólico de *Physalis peruviana* (Aguaymanto).
- Evaluar el efecto hipoglicemiante al administrar el extracto etanólico de *Physalis peruviana* en ratas con inducción de hiperglucemia vía oral.
- Demostrar el efecto hipoglicemiante al administrar el extracto etanólico de *Physalis peruviana* en ratas aloxanizadas.
- Observar posibles cambios en el páncreas de ratas normales y aloxanicas con el extracto etanólico de *Physalis peruviana*.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1 Antecedentes de Investigación

En la actualidad se están ensayando muchos tratamientos, desde combinación de dieta, educación, ejercicio físico, inmunoterapia, hasta transplantes pancreáticos; pero la investigación está principalmente orientada a obtener nuevas drogas hipoglicemiantes que puedan controlar esta enfermedad (Klein, R., et al, 1998; Nathan, D., Buse, J., Davidson, M., et al, & Rodriguez, S., Rodriguez, E., 2006). Sin embargo, en nuestro país y en otros países con nivel socioeconómico semejante, un gran sector de la población no tiene acceso a estos modernos esquemas de tratamiento, por las limitaciones económicas y culturales, surgiendo entonces la fitoterapia o medicina natural como una alternativa accesible, con igual efectividad que los productos sintéticos, pero sin los temibles efectos secundarios típicos de dichas drogas, y con la ventaja de ser más económica. (Hunt, L., Arar, N., Akana, L., 2000; Yeh, G., 2003; King, H., Aubert, E., Herman, H., 1998; Wild, S., Roglic, G., Green, A., et al, 2004; Ryan, E., Pick, M., Marceau, C., 2001; Diabetes in The Americas, 2001; Rodriguez, S., Rodriguez, E., 2007; Shane-McWhorter, L., & Vuksan, V., Sievenpiper, J., et al, 2001; Sievenpiper, J., Arnason, J., Leiter, L., 2004; Vuksan, V., Stavro, M., et al, 2000). Así mismo las plantas medicinales pueden optimizar el metabolismo de la glucosa y la condición integral de los diabéticos, no solo por sus efectos hipoglicemiantes sino también al mejorar el perfil lipídico, el estado antioxidante y la función capilar. A nivel mundial se han reportado más de 400 productos botánicos para la diabetes. (Yeh, G., Eisenberg, D., Davis, R., et al, 2002; Shane-McWhorter, L., & Vuksan, V., Sievenpiper, J., et al, 2001; Sievenpiper, J., Arnason, J., Leiter, L., 2004; Vuksan, V., Stavro, M., et al, 2000). Uno de los más estudiados es el ginseng, el cual demostró una reducción entre $18 \pm 31\%$ del área bajo la curva de glicemia cuando se administró 40 minutos antes de una sobrecarga de glucosa.(Vuksan, V., Sievenpiper, J. et al, 2001)

Entre las actividades reportadas para *P. peruviana* se encuentran principalmente actividad antiinflamatoria, antioxidante, antidiabética/hipoglicemiante y anticáncer/citotóxica. Esta última asociada directamente a witanólidos, compuestos muy comunes en esta planta. (Wu, J., Chang, S., Lin, D., et al, 2009; Wu, S., Ng, L., Lin, D., et al, 2004; Zavala, D., Quispe, A., Posso, M., et al, 2006).

En el 2006 se estudió el efecto de los extractos etanólicos de hojas y tallos de *Physalis peruviana* encontrándose que fueron más citotóxicos que el 5-Fluorouracilo, en las líneas colo-205 (adenocarcinoma de colon humano) y K-562 (leucemia mieloide crónica) y menos citotóxicos en la línea 373 (embryonic albino swiss mouse fibroblast cells) en relación con el 5-Fluorouracilo (Zavala, D., Quispe, A., Posso, M., et al, 2006).

En un estudio de tipo experimental prospectivo, con diseño de prueba cruzada (2 x 2), desarrollado en el año 2007 en el Laboratorio de Análisis Clínicos y Microbiológicos “KRISMARC” de Perú, se encontró que la ingesta de *Physalis peruviana* (Aguaymanto) reduce en adultos jóvenes la glicemia postprandial, a los 90 y 120 minutos. El estudio se llevó a cabo con 26 personas voluntarias (edad promedio 25.03 ± 2.74 años, IMC promedio $22.76 \pm 1.48 \text{ kg/m}^2$), quienes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: el grupo I ingirió 25 g de frutos de *P. peruviana* y luego de 40 minutos se le administró una sobrecarga de glucosa, mientras que al grupo II sólo se le administró esta última. Las muestras de sangre fueron tomadas a los 30, 60, 90 y 120 minutos. Luego de 3 días se intercambiaron los tratamientos. Se encontró en el grupo control un promedio de glicemia basal de $89.2 \pm 7.75 \text{ mg/dl}$, a los 30 minutos postprandial $130.6 \pm 14.92 \text{ mg/dl}$, a los 60 minutos $116.2 \pm 16.57 \text{ mg/dl}$, a los 90 minutos $106.3 \pm 13.65 \text{ mg/dl}$ y a los 120 minutos $93.1 \pm 10.55 \text{ mg/dl}$. En el grupo problema se obtuvieron glicemias de $85.9 \pm 10.99 \text{ mg/dl}$, $123.6 \pm 13.65 \text{ mg/dl}$, $109.1 \pm 13.69 \text{ mg/dl}$, $96.8 \pm 12.12 \text{ mg/dl}$ y $86.3 \pm 13.22 \text{ mg/dl}$ respectivamente. A los 90 minutos postprandial hubo una diferencia muy significativa ($p < 0.01$) y a los 120 minutos, una diferencia significativa ($p < 0.05$) entre los valores de glicemia de ambos grupos (Rodríguez, S., Rodríguez, E., 2007).

2.2 Bases Teóricas

La diabetes mellitus es un síndrome metabólico que se caracteriza por hiperglicemia, la cual es causada por defectos en la secreción o acción de la insulina (American Diabetes Association, 2012). La diabetes constituye un conjunto de trastornos heterogéneos que tienen como elementos comunes la hiperglicemia y la intolerancia a la glucosa, debidas a una deficiencia de insulina, a la alteración de la efectividad de la acción de la insulina o a ambas cosas (Zimmet, P., Cowie, C., Eloe, J., et al, 1997).

La hiperglicemia crónica está asociada con daño, disfunción y falla de varios órganos a largo plazo; afecta especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. El paciente diabético presenta un riesgo 40 veces mayor de amputación, 25 veces mayor de insuficiencia renal terminal, 20 veces mayor de ceguera, 2 a 5 veces mayor de accidentes cerebrovasculares y entre 2 a 3 veces mayor de infarto agudo de miocardio (Mann, J., 2002). Asimismo, tiene mayor predisposición de tener hipertensión, dislipidemia y obesidad (Klein, R., et al, 1998).

En la actualidad esta patología constituye un serio problema de salud pública. La prevalencia de la diabetes en adultos en todo el mundo se estimó en un 4.0% en 1995 y un aumento de 5.4% para el año 2025 (el número de diabetes en el mundo aumentará de 135 millones en 1995 a 300 millones en el año 2025). La mayor parte de este incremento numérico se produce en países en desarrollo. Habrá un aumento del 42% de 51 a 72 millones, en los países desarrollados, y un aumento del 170% del 84 a 228 millones en los países en desarrollo. Los países con el mayor número de diabetes son y serán en el año 2025, la India, China y los EEUU. En los países en desarrollo, la mayoría de las personas con diabetes están en el rango de edad de 45-64 años. En los países desarrollados, la mayoría de las personas con diabetes son mayores de 65 años. Este patrón se acentuará en el año 2025. Hay más mujeres que hombres con diabetes, especialmente en los países desarrollados. En el futuro, la diabetes se concentra cada vez más en las zonas urbanas (King, H., Aubert, E., Herman, H., 1998; Wild, S.,

Roglic, G., Green ., ET AL, 2004). El 35% de la población diabética procede de países industrializados y un 65% viven en países en vías de desarrollo, sólo en Latinoamérica hay alrededor de 19 millones de personas que padecen la enfermedad (PAHO, 2001). En el Perú, constituye una enfermedad muy prevalente (7.2%), siendo Piura el departamento de más alta incidencia; el grupo etáreo más afectado es el de 65 años a más, con un incremento considerable en personas entre 20 y 49 años de edad (Calderón, J., Solis, J., Castillo, O., et al, 2003, Seclén, S., Villena, A., Leey, J., 1997).

En nuestro país, los estudios de “Factores de riesgo para enfermedades no transmisibles” (FRENT) realizados por la Dirección General de Epidemiología tanto en ciudades de la Costa como de la Sierra han encontrado una prevalencia de diabetes de alrededor del 3%.

La diabetes está asociada a un incremento del riesgo de muerte prematura principalmente por enfermedades cardiovasculares. Las personas con diabetes tienen además un mayor riesgo de padecer ceguera, insuficiencia renal y amputaciones de miembros inferiores. La diabetes tipo 2 representa alrededor del 90% de todos los casos de diabetes y aparece con mayor frecuencia después de los 40 años (Ministerio de Salud Dirección General de Epidemiología, 2012).

La búsqueda de nuevos fármacos antidiabéticos de plantas naturales sigue siendo atractivo en todo el mundo, ya que contienen sustancias que tienen efecto alternativo y seguro en diabéticos mellitus. La mayoría de las plantas contienen glicósidos, alcaloides, terpenoides, flavonoides, carotenoides, etc., que son frecuentemente implicados al efecto antidiabéticos (Abd El-Ghandy, A., 2002; Huang, H., Kota, V., 2005). En la medicina popular, *Physalis alkekengi* pertenece a la familia Solanaceae y se ha utilizado como hierba medicinal para tratar el cáncer, la leucemia, malaria, asma, hepatitis, dermatitis y el reumatismo (Wu, S., Ng, L., Huang, D., et al, 2005).

La medicina tradicional peruana posee numerosas plantas con propiedades, que en su mayoría no han sido estudiadas científicamente (Díaz, F., 2004).

Algunas plantas medicinales pueden optimizar el metabolismo de la glucosa y la condición integral de los diabéticos, no solo por sus efectos hipoglicemiantes sino también al mejorar el perfil lipídico, el estado antioxidante y la función capilar. A nivel mundial se han reportado más de 400 productos botánicos para la diabetes. (Yeh, G., Eisemberg, D., Davis, R., et al, 2002; Shane-McWhorter, L., 2001; Vuksan, V., Sievenpiper, J., et al, 2001; Sievenpiper, J., Arnason, J., Leiter, L., 2004; Vuksan, V., Stavro, M., et al, 2000) Uno de los más estudiados es el ginseng, el cual demostró una reducción entre $18 \pm 31\%$ del área bajo la curva de glicemia cuando se administró 40 minutos antes de una sobrecarga de glucosa (Vuksan, V., Sievenpiper, J., et al, 2001).

Una de estas plantas es la *Physalis peruviana* L. pertenece a la familia de las Solanáceas y al género Physalis, cuenta con más de ochenta variedades que se encuentran en estado silvestre y que se caracterizan porque sus frutos están encerrados dentro de un cáliz ó cápsula. Es originaria del Perú, es la especie más conocida de este género. Colombia es el primer productor mundial, seguido por Sudáfrica. Se cultiva de manera significativa en Zimbabwe, Kenya, Ecuador, Perú, Bolivia y México. (Calvo, I., 2009).

Esta especie se conoce con diversos nombres comunes según el país (Bernal, H., Correa, J., 1998), como se muestra en la Tabla 1.

En el Perú, se desarrolla entre los 1500 a 3000 msnm. Es una planta perenne y arbustiva que normalmente crece hasta una altura de 1 a 1.5m y su fruto globoso es una baya que contiene de 100 a 300 semillas (Rodas, M., 1999).

Tabla 1

País	Nombre Común
Bolivia	“Awei llamantu”, “Capuli”, “Motojobobo embolsado”, “Ruru chinchi chinchi”
Chile	“Bolsa de amor”, “Capulí”
Colombia	“Uchuva”, “Uchuba”, “Uchubo”, “Alquenque”, “Buchuvba”, “Capulí”, “Guachuvo vejigón”, “Guchuba”, “Guchero”, “Tomate”, “Vejigón”
Perú	“Aguaymanto”, “Capulí”, “Tomate de bolsa”
Venezuela	“Cuchuva”, “Huevo de sapo”, “Topotopo” y “Topo-topo”
Ecuador	“Uvilla”

Fuente: datos tomados de Bernal, H., Correa, J. **Especies vegetales promisorias de los países del convenio Andrés Bello** (1998).

Morfología. *P. peruviana* es una hierba perenne, 45 – 90 (- 300) cm de alto, con un tallo erecto poco ramificado, cilíndrico y densamente pubescente. La raíz principal alcanza una profundidad de 50 - 80 cm. La mayoría de las raíces son fibrosas y se desarrollan a una profundidad de 10 - 15 cm. A grandes elevaciones el sistema radicular es superficial. El pecíolo es (0,5 -) 2 - 6 cm de largo, la lámina foliar es anchamente aovada a aovada, (0.9 -) 6 - (4,5 -) 13.5 cm largo y (1,4 -) 3.5 - 10 cm ancho. Las hojas son alternas, densamente pubescentes, con base (sub-)cordadas, enteras o con pocos dientes inconspicuos, y cortamente apiculadas. El pedúnculo floral es de 10 -13 mm de largo; el cáliz es anchamente campanulado, en floración 15 - 18 mm de largo y pubescente en la cara exterior, en fructificación es acrescente, de color verde a beige, ovoide, con 5 - 10 nervios sobresalientes y algo rojizos, 8 - 10 mm de largo y 3 mm de ancho, laxamente pubescente en la cara exterior. Las flores se disponen verticalmente erectas o algo

inclinadas. La corola es amarilla, con cinco máculas púrpuras, en la garganta de tubo de la corola, 1 - 1,8 cm de largo y 1,2 - 2 cm de ancho, con un anillo denso de tricomas debajo de las máculas. Los filamentos y anteras son (azul a púrpuras) y las anteras de 2.5 - 3 mm de largo. El ovario es verde con un anillo o disco en base, estilo púrpura con estigma claviforme. Las bayas maduras son amarillas a anaranjadas, 1 - 2 cm de longitud y 1 - 1.5 cm ancho (diámetro) y pesan 4 - 10 gr. Los frutos contienen 100 - 200(- 300) semillas amarillas, de 1,25 - 2,5 mm de diámetro (Doster, N., Roque, J., Cano, A., et al, 2012) Ver Figura 1.

En la actualidad, Colombia es el mayor productor de uchuva del mundo, seguido por Sudáfrica (Cerdeño, M., Montenegro, D., 2004).



Figura 1 1,2) *Physalis peruviana*; 3) Fruto, 4) Fruto; 5) Hoja; 6) Plantula

Fuente: Datos tomados de Dostert N, Roque J, Cano A, La Torre M y Weigend M. **Hoja Botánica: Aguaymanto** (2012)

Physalis peruviana es una buena fuente de provitamina A (3.000 IU de caroteno por 100 g). También es rica en vitamina C, posee algunas del complejo vitamínico B y además contiene proteína (0.3%) y fósforo (55%). Se la utiliza empíricamente para tratar enfermedades como la diabetes, cáncer, hepatitis, asma, malaria y dermatitis (Pardo, J., Fontanilla, M., Ospina, L., 2008; Soares, M., Bellintani, M., Ribeiro, I., 2003; Wu, S., Lin, D., 2004; Zavala, D., Quispe, A., 2006; Repo, R., 2003).

Physalis contiene physalin, ácido cítrico, beta-caroteno, hierro, calcio y vitamina C como los componentes principales del extracto de *P. alkekengi*. Physalin es el compuesto químico más representativo con diversas características farmacológicas (Masao, K., Toichi, O., Masaki, N., 1988).

CAPITULO III: METODOLOGIA

3.1 Material

Material Biológico

- Frutos del *Physalis peruviana* (Aguaymanto) fueron obtenidos en el Distrito de Primorpampa Provincia de Yungay y Departamento de Ancash a 3 080 msnm. el mes de Agosto del 2012.
- Se emplearon 56 ratas machos de 3 meses de edad de cepa Holtzmann con un peso promedio ($210 \pm 10\text{g}$) obtenidos del Bioterio de la Universidad Nacional Agraria, La Molina, Perú.

3.2 Equipos, Reactivos y Materiales

- Balanza analítica digital marca Belnet.
- Espectrofotómetro UV-VIS
- Glucómetro optimun®
- Equipo de Disección.
- Aloxano monohidrato (Sigma)
- Etanol 96°.
- Glibenclamida.
- Insulina.
- Tween 80.
- Pipetas de 10 y 5 mL.
- Probeta graduada de 10 y 100 mL.
- Tiras reactivas Medisense®
- Jeringas hipodérmicas de 1 mL, 5 mL y 10 mL.
- Jaulas metálicas.
- Tubos de ensayo.
- Láminas y laminillas.

3.3 Animales de experimentación

Se utilizaron ratas albinas machos cepa Holtzman de aproximadamente 200 g comprados del bioterio de la Universidad Nacional Agraria, La Molina, que recibieron agua a libertad y una dieta balanceada especialmente para roedores procedentes del mismo bioterio constituida por una mezcla de torta de soya, harina de trigo, aminoácidos sintéticos y antifúngicos. Fueron aclimatados por un periodo de siete días, antes del inicio de la experimentación bajo condiciones estándar de fotoperíodo (12 h luz/ 12 h oscuridad), temperatura ambiental ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$); previo al inicio del experimento se procedió al ayuno durante 12h, con libre disponibilidad de agua y esquemas de santificación de su micro y macroambiente.

3.4 Preparación del extracto etanólico

Se utilizó 200 g del fruto de *Physalis peruviana*, macerándose en etanol al 96% por siete días. Transcurrido el tiempo se filtró, el líquido obtenido se evaporó mediante la técnica de liofilizado (Look de Ugaz, O., 1988).

3.5 Estudio Fitoquímico Preliminar

La detección de los metabolitos secundarios se realizó mediante pruebas fitoquímicas de caracterización (Dominguez, X., 1988) según los siguientes métodos y procedimientos para observar presencia de Flavonoides y Carotenoides.:

3.6 Ensayos del Efecto Hipoglicemiante

3.6.1 TEST TOLERANCIA A LA GLUCOSA Según Urzúa Z.

Para evaluar el efecto hipoglicemiante, se utilizó el modelo de sobre carga oral (SO): un modelo tipo tamizaje en el cual se evalúa el posible efecto hipoglicemiante de los extractos, fracciones o compuestos administrados a animales normoglicémicos a los cuales se les induce una hiperglicemia transitoria mediante una sobre carga oral de carbohidratos (Glucosa), este modelo, básicamente se fundamenta en la prueba oral de tolerancia a la glucosa.

La tolerancia oral a la glucosa es una prueba para detectar diabetes o evaluar riesgo de diabetes a futuro en pacientes asintomáticos, que permite verificar la forma como el cuerpo metaboliza la glucosa. En este sentido el modelo de sobre carga oral (SO) está dirigido a evaluar la modificación de los resultados que se obtienen normalmente para la prueba oral de tolerancia a la glucosa. (Urzúa, Z. 2011)

3.6.1.1 SUSTANCIA INDUCTORA

La hiperglicemia transitoria fue inducida por sobrecarga oral del almidón USP (SOA) a una dosis de 2000 mg/kg; ésta se administró mezclada con cada tratamiento.

3.6.1.2 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La administración de todos los tratamientos, incluyendo la sobre carga oral de glucosa, se realizó por vía oral a cada animal con el volumen equivalente a las dosis preestablecidas, excepto la insulina que fue por vía sub cutánea.

3.6.1.3 DESCRIPCIÓN DEL EXPERIMENTO

Los animales fueron divididos en 7 grupos (conformados por 8 unidades cada grupo), para ser sometidos a ayuno durante 12 horas.

Al iniciar el experimento (hora 0) se determinaron los niveles basales de glucosa a todos los animales y se seleccionaron al azar a los grupos correspondientes, extracto, glibenclamida e Insulina.

La sobre carga oral de glucosa se administró 40 minutos después de la medida de glucosa basal.

Los niveles de glucosa en sangre (NGS) fueron medidos a la 1, 1.5 y 2 horas después de la administración oral de la sobrecarga.

Los niveles de glucosa fueron determinados usando un glucómetro digital Optium ® y se utilizó tiras reactivas Medisense® del Laboratorio Abbott, siguiendo las instrucciones respectivas. Las muestras de sangre fueron colectadas del apice de la de la cola del animal, desechando la primera gota

y recibiendo la siguiente sobre la tira reactiva, los valores obtenidos fueron expresados en mg/dL. Se obtuvo el porcentaje del efecto hipoglicemiante a través de la siguiente formula:

$$\text{Porcentaje de efecto hipoglicémico} = \frac{(\text{Diabéticas} - \text{Tratamiento}) \times 100}{\text{Diabéticas}}$$

Teniendo en cuenta el siguiente diseño experimental:

Grupo 1: Normal

Grupo 2: Hiperglucemia 2000 mg/Kg VO

Grupo 3: Glibenclamida 5mg/Kg + Hiperglucemia 2000 mg/Kg VO

Grupo 4: Insulina (3 unidades/1500 g) + Hiperglucemia 2000 mg/Kg VO

Grupo 5: Extracto etanólico 200mg/Kg + Hiperglucemia 2000 mg/Kg VO

Grupo 6: Extracto etanólico 400mg/Kg + Hiperglucemia 2000 mg/Kg VO

Grupo 7: Extracto etanólico 600mg/Kg + Hiperglucemia 2000 mg/Kg VO

3.6.2 INDUCCIÓN DE LA DIABETES

Uno de los modelos *in vivo* más utilizados para el estudio de la diabetes es en roedores y con aloxano. La inducción de hiperglucemia permanente (diabetes) se realizó según Kameswara Rao et al 1999 con modificación en la dosis (Kameswara Rao, B., Kesavulu, M., Giri, M., 1999). La acción citotóxica de este agente es medido por especies reactivas de oxígeno.

3.6.2.1 SUSTANCIA INDUCTORA

La inducción de la diabetes fue empleando el reactivo Aloxano, a una dosis de 130 mg/Kg; según Kameswara Rao et al 1999 modificado.

3.6.2.2 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La administración de todos los tratamientos, se realizó por vía oral a cada animal con el volumen equivalente a las dosis preestablecidas, excepto la insulina que será por vía sub cutánea y la inducción con aloxano por vía intraperitoneal.

3.6.2.3 DESCRIPCIÓN DEL EXPERIMENTO

Los animales fueron divididos en 7 grupos (conformados por 8 unidades cada grupo), previamente se sometieron a ayuno durante 12 horas.

A 6 grupos se les administro aloxano. Después de 24 horas se determinó los niveles de glucosa sanguínea que fueron ≥ 250 mg/dL. Se procedió a administrar el extracto, glibenclamida e insulina, siendo este el tiempo 0.

Los niveles de glucosa en sangre (NGS) fueron medidos a las 2, 14 y 25 después de la administración oral de los tratamientos.

Los niveles de glucosa fueron determinados usando un glucómetro digital Optium ® y se utilizó tiras reactivas Medisense® del Laboratorio Abbott, siguiendo las instrucciones respectivas. Las muestras de sangre fueron colectadas del apice de la de la cola del animal, desechando la primera gota y recibiendo la siguiente sobre la tira reactiva, los valores obtenidos fueron expresados en mg/dL. Se obtuvo el porcentaje del efecto hipoglicemiante a través de la siguiente formula:

$$\text{Porcentaje de efecto hipoglicémico} = \frac{(\text{Diabéticas} - \text{Tratamiento}) \times 100}{\text{Diabéticas}}$$

Teniendo en cuenta el siguiente diseño experimental:

Grupo 1: Normal

Grupo 2: Aloxano 130 mg/Kg IP

Grupo 3: Aloxano 130 mg/Kg IP + Glibenclamida

Grupo 4: Aloxano 130 mg/Kg IP + Insulina

Grupo 5: Aloxano 130 mg/Kg IP + Extracto etanólico 200mg/Kg

Grupo 6: Aloxano 130 mg/Kg IP + Extracto etanólico 400mg/Kg

Grupo 7: Aloxano 130 mg/Kg IP + Extracto etanólico 600mg/Kg

3.7 Estudio Histopatológico

Los animales fueron sacrificados por dislocación cervical, retirándosele el páncreas, el que fue conservado en solución de formol al 10% para su posterior estudio histopatológico; seguidamente fueron laminadas y procesadas a fin de ser deshidratadas e impregnadas en parafina sólida los

cuales fueron cortadas con micrótopo a un grosor de 5 a 6 micras para ser teñidas con hematoxilina-eosina a fin de caracterizar las alteraciones microscópicas (Luna, G., 1968). Las observaciones microscópicas fueron expresadas: normal (0); Leve congestión (+); Moderada congestión y turbidez (++); Necrosis (+++).

3.8 Análisis Estadístico

Los datos fueron analizados usando el paquete estadístico SPSS 21. Estos se presentaron como valores medios (\bar{X}) \pm error estándar (EE). Las diferencias significativas de los grupos que recibieron tratamiento se determinó con el análisis de varianza (ANOVA) y por el test de comparaciones múltiples LSD Fisher de la diferencia mínima significativa. Se considera un valor de $p < 0.05$ para establecer la significancia estadística.

3.9 Consideraciones Éticas

Todos los animales fueron tratados de acuerdo a las normas éticas en concordancia con la Guía en el uso y cuidado de animales para propósitos científicos por la National Advisory Commite for Laboratory Animal Reserch (National Advisory Commite, 2004).

CAPITULO IV: RESULTADOS

4.1 Estudio taxonómico y fitoquímico

El estudio taxonómico ha indicado que la planta evaluada corresponde a *Physalis peruviana* L. según Constancia N° 222-USM-2012 emitido por el Museo de Historia Natural (Anexo 1).

El extracto etanólico liofilizado del fruto de *Physalis peruviana* tiene presencia de flavonoides según la reacción de Shinoda del eluato en metanol; obtenido al re suspender las bandas fluorescente del papel wathman N° 1 en la forma de cromatograma del sistema descendente con solvente Butanol: Acido Acético: Agua (4;1;5 v/v). Además se demostró la presencia de carotenoides en el espectro UV-visibles observándose un sistema de tres picos en el rango de 400 – 500 nm como los encontrados según E. Monge y Hernandez R, N (Monge, E., 1984; Hernandez, R., Carreno, R., 1977)

4.2 Efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de *Physalis peruviana* en ratas normoglicémicas

En la Tabla 2 y 3 se muestra el efecto hipoglicémico, después de administrar el extracto etanólico de los frutos de *Physalis peruviana* a dosis de 200, 400 y 600 mg/Kg. durante 2 horas a ratas normales, obteniéndose buenos resultados en las tres concentraciones disminuyendo los valores de glucosa hasta casi los niveles basales.

Tabla 2. Efecto hipoglicemiante del 3xtracto etanólico de *Physalis peruviana* en ratas normales con el test de tolerancia a la glucosa.

Tratamiento	Concentración de Glucosa sanguínea (mg/dl) ± EE			
	0 h	1 h	1.5 h	2 h
Normal	95.13 ± 3.31	97.25 ± 4.37	97.25 ± 4.37	97.88 ± 3.08
Glucosa 2000 mg/kg (G)	92.43 ± 4.91	124.1 ± 5.64	120.1 ± 3.72	113 ± 4.99
Glibenclamida + G 5 mg/kg	90.33 ± 3.39	64.67 ± 9.78	54.22 ± 9.34	56.56 ± 6.89
Insulina 4 UI/kg + G	97.13 ± 3.26	47.25 ± 11.31	49.13 ± 7.76	56.13 ± 3.64
Extracto 200 mg/kg + G	95.13 ± 3.35	81.88 ± 11.16	73.75 ± 7.75	82.38 ± 7.66
Extracto 400 mg/kg + G	86.63 ± 5.50	88.13 ± 4.49	85.5 ± 4.34	88.38 ± 4.98
Extracto 600 mg/kg + G	88.88 ± 3.74	88.25 ± 4.28	78.5 ± 5.32	81.5 ± 6.16

n=8

Tabla 3. Porcentaje del efecto hipoglicemiante del nivel de glicemia al administrar el extracto etanólico de *Physalis peruviana* en el test de tolerancia a la glucosa.

Tratamiento	Porcentaje de variación de glucosa		
	1 h	1.5 h	2 h
Glibenclamida 5 mg/kg + G	47.91 %	54.87 %	49.95 %
Insulina 4 UI/kg + G	61.94 %	59.11 %	50.33 %
Extracto 200 mg/kg + G	34.04 %	59.11 %	27.1 %
Extracto 400 mg/kg + G	29.01 %	28.83 %	21.79 %
Extracto 600 mg/kg + G	28.91 %	34.66 %	27.88 %

Valores porcentuales obtenidos a partir de la Tabla 2.

4.3 Efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de *Physalis peruviana* en ratas diabéticas

En la Tabla 4 y 5 se muestra el efecto hipoglicémico, después de administrar el extracto etanólico de los frutos de *Physalis peruviana* a dosis de 200, 400 y 600 mg/Kg. durante 25 horas a ratas diabéticas, obteniéndose mejores resultados con el extracto a 600mg/Kg a las 2 horas.

Tabla 4. Efecto hipoglicemiante del extracto etanólico de *Physalis peruviana* en ratas diabéticas inducidas con Aloxano.

Tratamiento	Concentración de Glucosa sanguínea (mg/dl) ± EE							
	0 h		2 h		14 h		25 h	
Normal	98.63 ±	3.79	98.38 ±	3.20	97.38 ±	3.14	98.3 ±	1.81
Aloxano 130 mg/kg (A)	296.71 ±	71.28	328.43 ±	68.08	415.14 ±	69.77	600 ±	0.00
A + Glibenclamida 5 mg/kg	358.56 ±	43.79	351 ±	66.61	545.56 ±	54.44	543 ±	57.44
A + Insulina 4 UI/kg	411.5 ±	61.92	429.25 ±	72.28	600 ±	0.00	600 ±	0.00
A + extracto 200 mg/kg	364.25 ±	48.75	406.5 ±	73.13	600 ±	0.00	600 ±	0.00
A + extracto 400 mg/kg	332.13 ±	50.59	321 ±	41.83	589.88 ±	10.13	600 ±	0.00
A + extracto 600 mg/kg	268.75 ±	59.01	310.88 ±	50.63	550.88 ±	49.13	600 ±	0.00

n = 8

Tabla 5. Porcentaje del efecto hipoglicemiante del nivel de glicemia al administrar el extracto etanólico de *Physalis peruviana* en ratas diabéticas.

Tratamiento	Porcentaje de variación de glucosa		
	2 h	14 h	25 h
A + Glibenclamida 5 mg/kg	0.00 %	0.00 %	9.57 %
A + Insulina 4 UI/kg	0.00 %	0.00 %	0.00 %
A + extracto 200 mg/kg	0.00 %	0.00 %	0.00 %
A + extracto 400 mg/kg	2.26 %	0.00 %	0.00 %
A + extracto 600 mg/kg	5.34 %	0.00 %	0.00 %

Valores porcentuales obtenidos a partir de la Tabla 4.

4.4 Efecto del extracto etanólico de *Physalis peruviana* sobre el páncreas.

A nivel del páncreas: en las ratas diabéticas por aloxano se observó necrosis (Figura 11); en ratas diabéticas más el extracto etanólico liofilizado de *Physalis peruviana* se evidencio islotes pancreáticos congestivos y en uno con menor daño pancreático (Figuras 14, 15 y 16); las que recibieron insulina mostraron islotes sin alteraciones (Figura 13) y glibenclamida mostraron islotes alterados (lisis de islotes) (Figura 12).

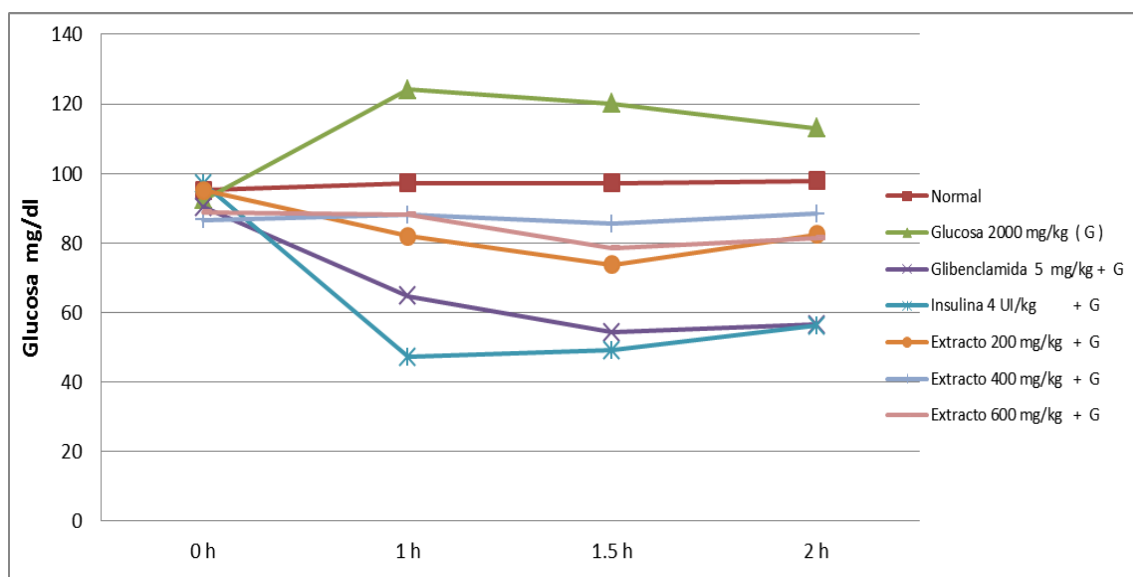


Figura 2. Niveles de glicemia en el test de tolerancia a la glucosa

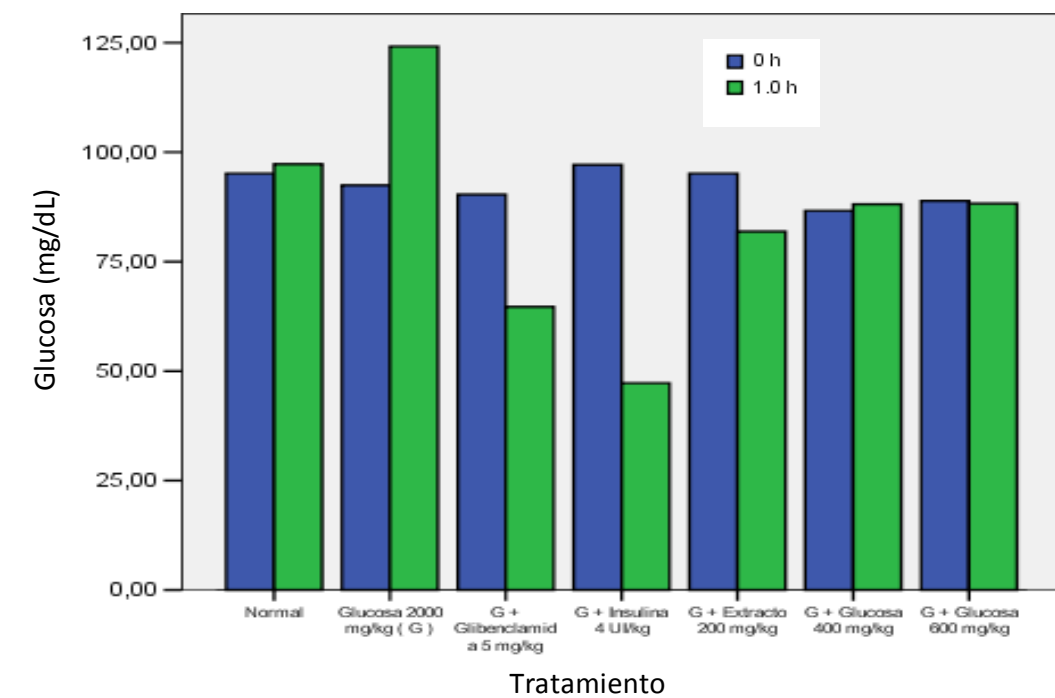


Figura 3. Niveles de glicemia en el test de tolerancia a la glucosa al inicio y a la hora

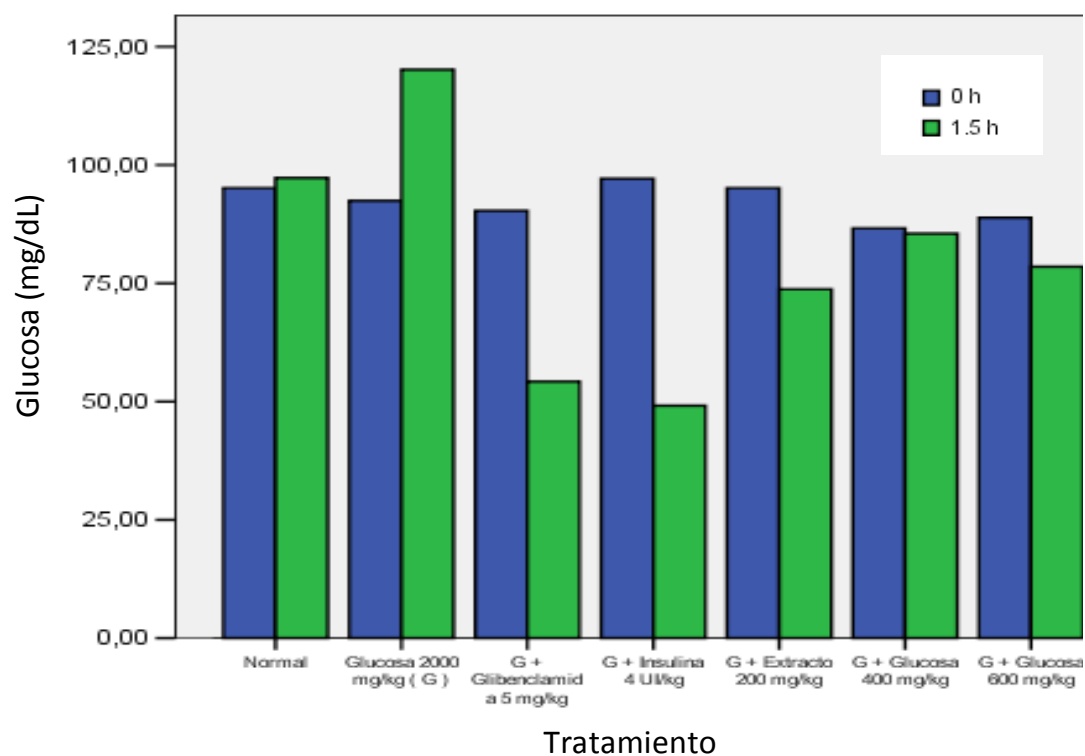


Figura 4. Niveles de glicemia en el test de tolerancia a la glucosa al inicio y a la 1,5 Horas

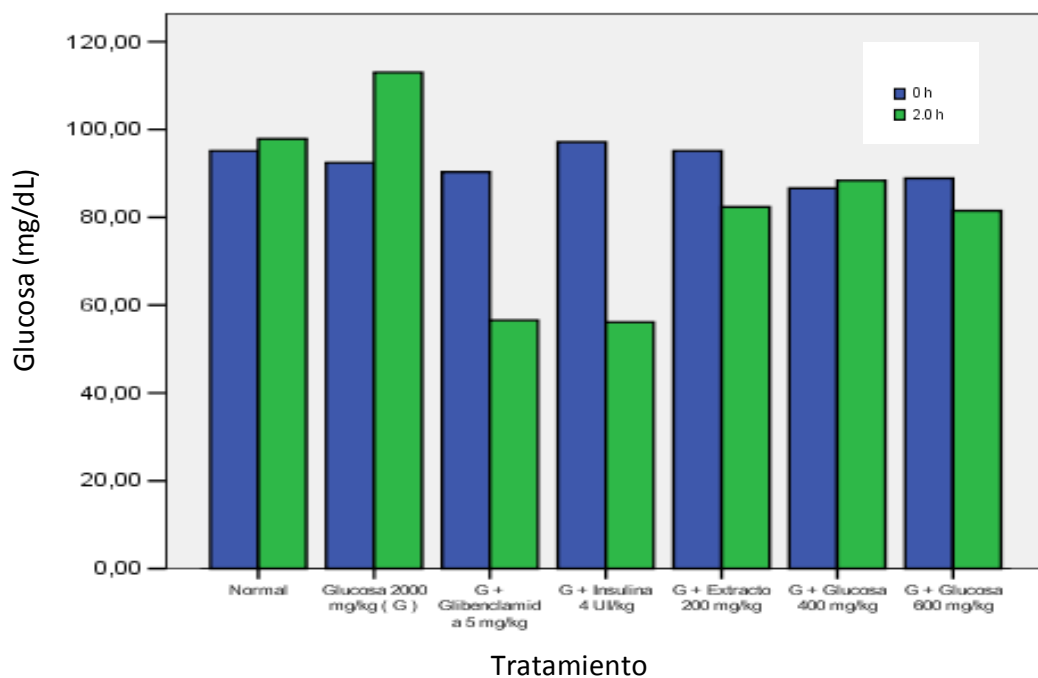


Figura 5. Niveles de glicemia en el test de tolerancia a la glucosa al inicio y a las 2 Horas

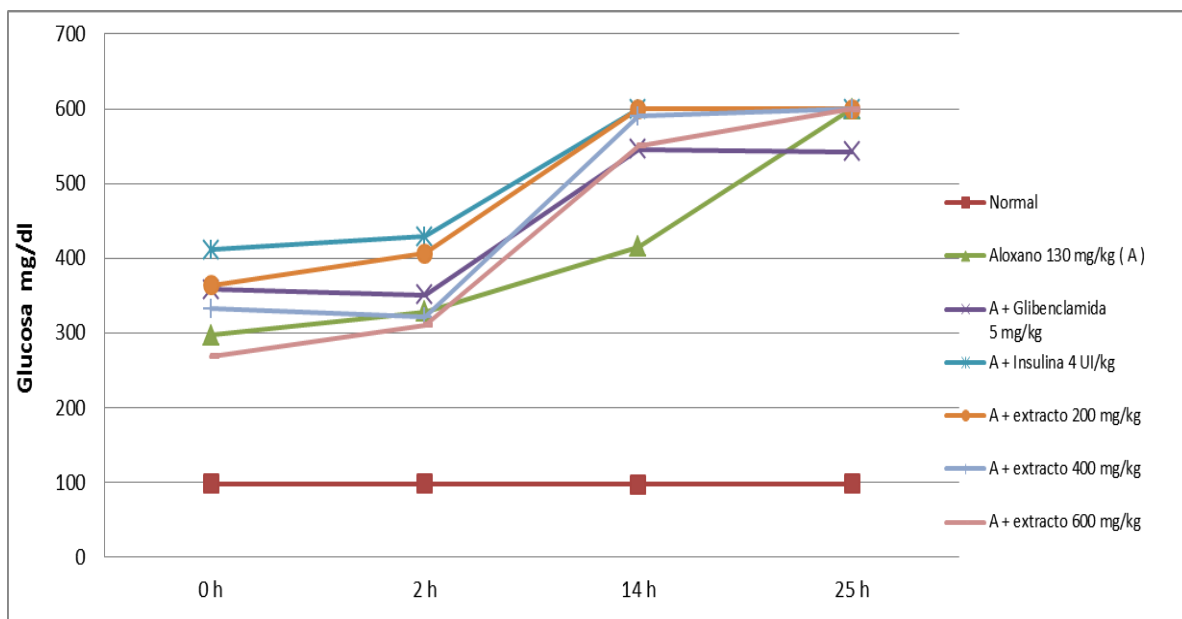


Figura 6. Niveles de glicemia en el test de Aloxanización

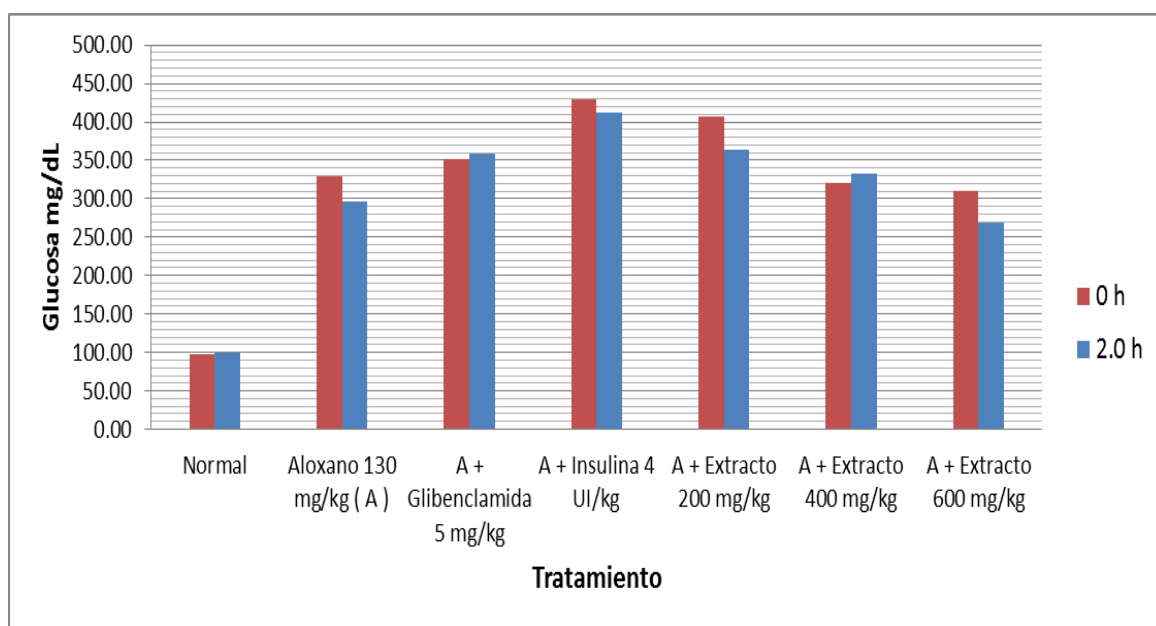


Figura 7. Niveles de glicemia en el test de Aloxanización al inicio y a las 2 Horas

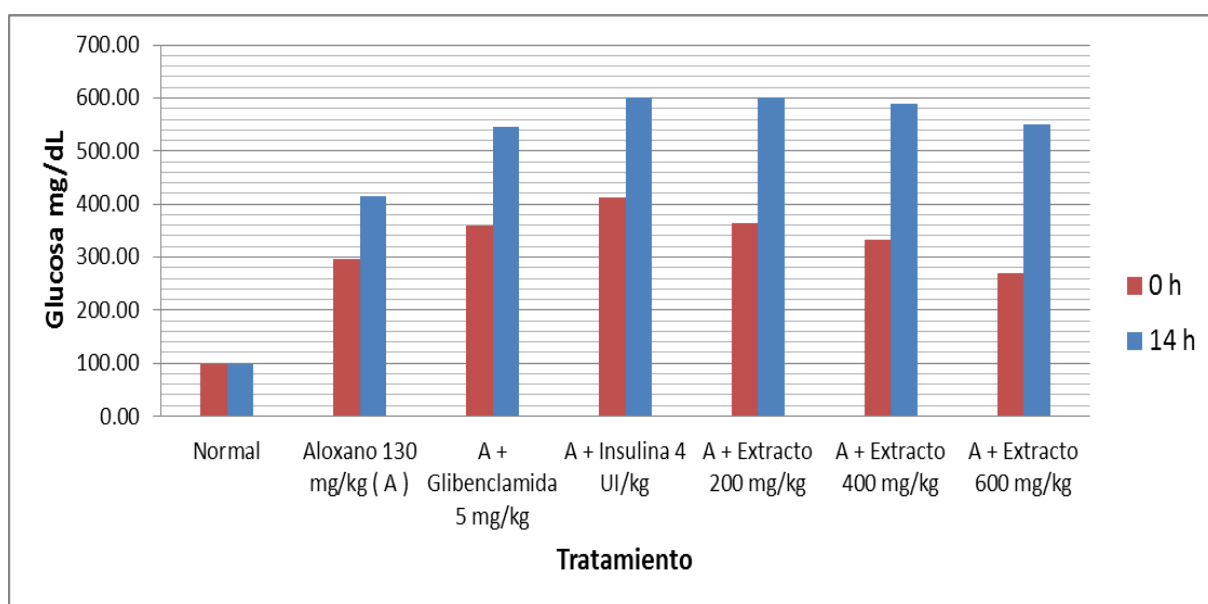


Figura 8. Niveles de glicemia en el test de Aloxanización al inicio y a las 14 Horas

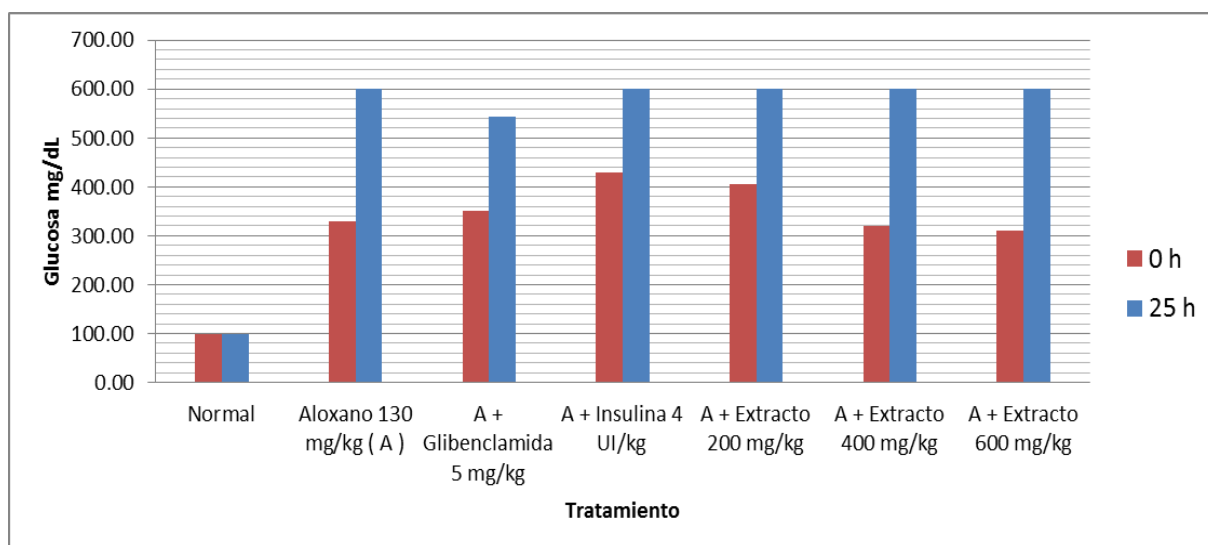


Figura 9. Niveles de glicemia en el test de Aloxanización al inicio y a las 25 Horas

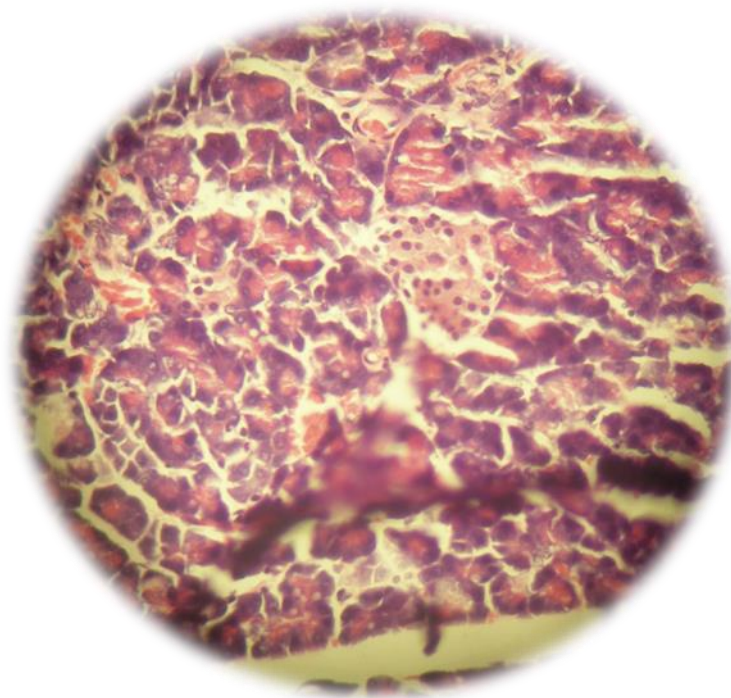


Figura 10. Suero fisiológico 2 mL/Kg. Islotes pancreáticos normales. 400X. Lesión 0

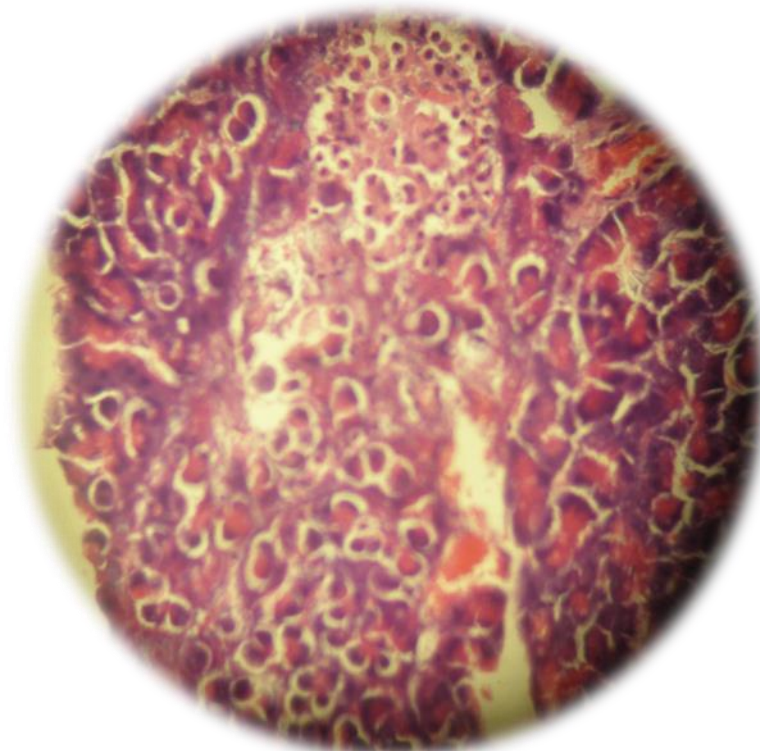


Figura 11. Aloxano 130 mg/kg VSC. Páncreas: islotes con pocas células (necrosándose) 400X. (Mayor daño pancreático). Lesión +++

Normal = 0; Leve congestión = +; Moderada congestión y turbidez = ++;
Necrosis = +++

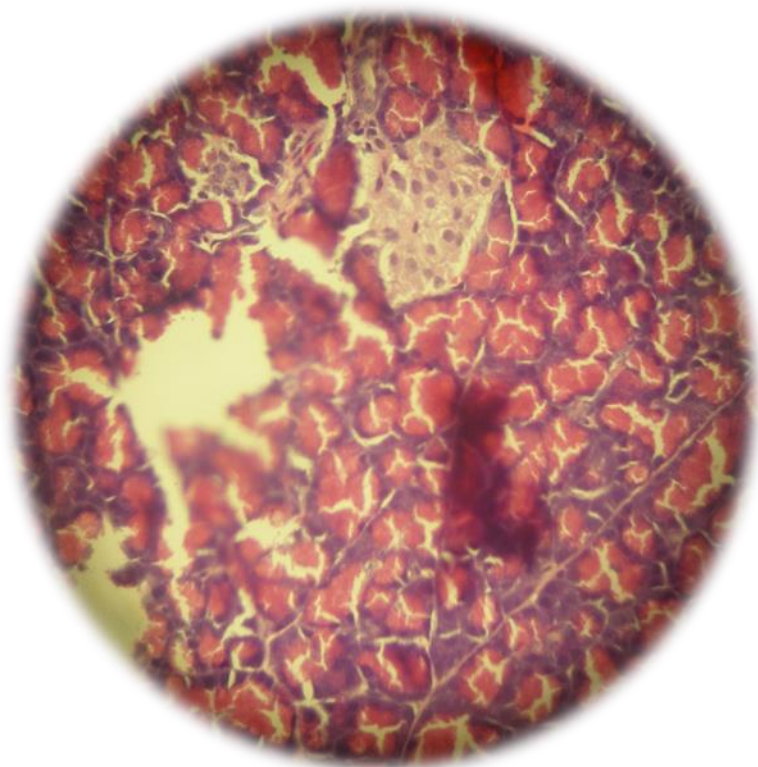


Figura 12. Glibenclamida 5 mg/kg. Páncreas: islotes alterados (lisis de islotes) 400X. Lesión +

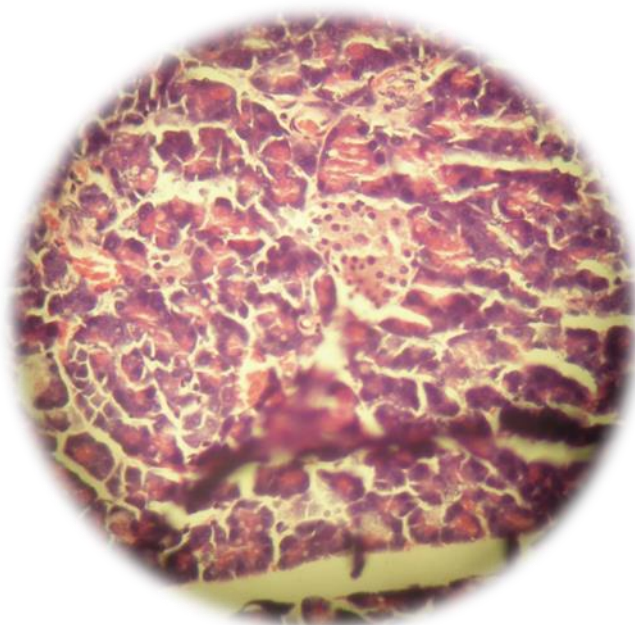


Figura 13. Insulina 4 UI/kg. Páncreas sin alteraciones 400X. Lesión 0

Normal = 0; Leve congestión = +; Moderada congestión y turbidez = ++;
Necrosis = +++

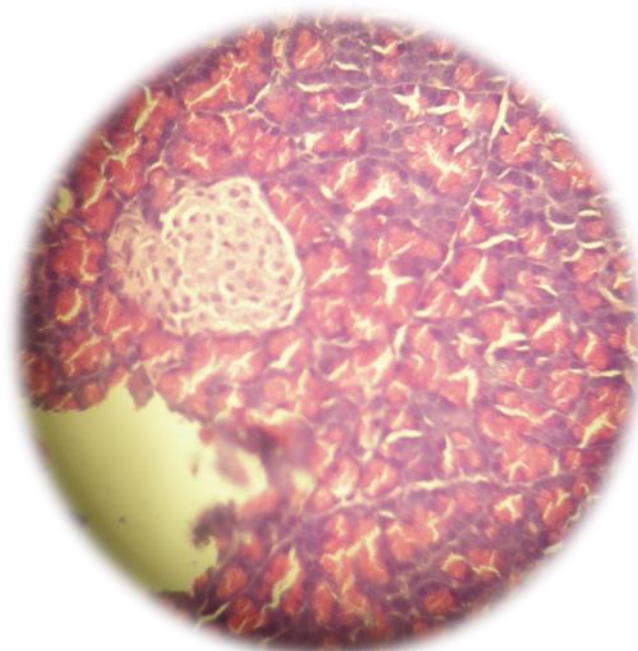


Figura 14. A + Extracto *Physalis peruviana* 200 mg/kg. Páncreas congestivo. 400X. (Menor daño pancreático). Lesión ++

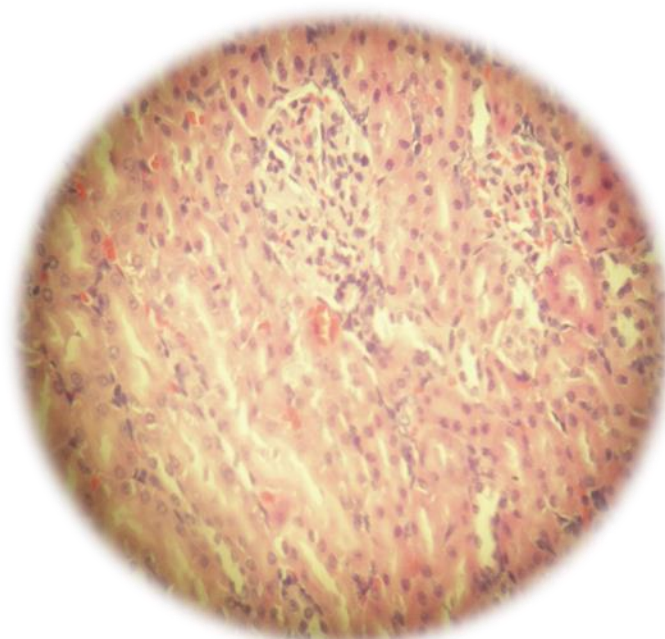


Figura 15. A + Extracto *Physalis peruviana* 400 mg/kg. Páncreas congestivo. 400X. (Menor daño pancreático) Lesión ++

Normal = 0; Leve congestión = +; Moderada congestión y turbidez = ++;
Necrosis = +++

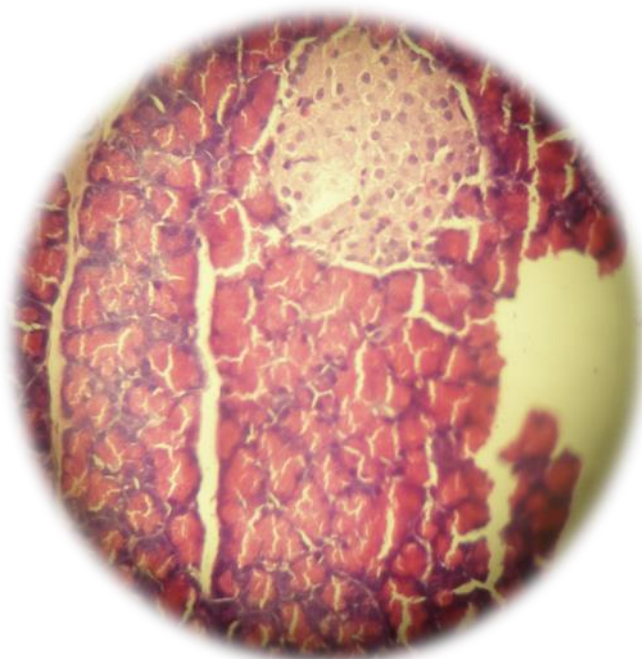


Figura 16. A + Extracto *Physalis peruviana* 600 mg/kg. 400X. (Menor daño pancreático). Lesión ++

Normal = 0; Leve congestión = +; Moderada congestión y turbidez = ++;
Necrosis = +++

CAPITULO V: DISCUSIÓN.

En la actualidad hay pocos antecedentes de estudios del fruto de *Physalis peruviana*. En la presente investigación se ha determinado el efecto hipoglicemiante empleando el extracto etanólico del fruto de *Physalis peruviana*, en ratas normoglicemicas y aloxanizadas.

A las ratas normoglicemicas que se realizó el test de tolerancia a la glucosa (Tabla 4, Figuras 2, 3, 4 y 5) se aprecia una disminución significativa ($p < 0.05$) del nivel de glucosa a los 60 minutos (1 h); 90 minutos (1.5 h) y 120 minutos (2 h) como en el experimento realizado por Rodriguez S. y Rodriguez E. (Rodriguez, S., Rodriguez, E., 2007); no habiendo diferencia en la reducción de la glucosa debido a la concentración del extracto, mientras que al realizar el estudio en ratas diabéticas inducidas por aloxano (Tabla 6, Figuras 6, 7, 8 y 9) se aprecia una ligera disminución de la concentración de glucosa a las 2 horas empleando concentraciones de 400 mg/kg y 600 mg/Kg del extracto.

La diabetes experimental fue inducida utilizando el método de Kameswara (Kameswara, B., Kesavulu, M., et al; 1999) utilizando como inductor aloxano (Tabla 5). Diabetes inducida por aloxano se ha empleado comúnmente como un modelo experimental de diabetes mellitus no dependiente de insulina. El mecanismo de acción de aloxano se ha estudiado a fondo, en la actualidad se puede caracterizar bastante bien. Varios estudios experimentales han demostrado que aloxano evoca un aumento repentino en la secreción de insulina en presencia o ausencia de glucosa, la cual aparece justo después del tratamiento con aloxano (Szudelski, T., Kandulska, K., Okulicz, M., 1998; Lachin, T., Reza, H., 2012). Esta particular liberación de insulina inducida por aloxano, se produce por una corta duración seguida por la supresión completa de islotes de la respuesta a la glucosa, incluso cuando se utilizan altas concentraciones de glucosa (Kliber, A., Szudelski, T., Chiclowska. J., 1996). Además, la acción del aloxano en el páncreas está precedido por su rápida absorción por las células beta pancreáticas que han sido propuestos

para ser una de las características importantes que determinan la diabetogenicidad del aloxano. Por otra parte, en las células beta del páncreas, el proceso de reducción se produce en la presencia de diferentes agentes reductores tales como glutatión reducido (GSH), cisteína, ascorbato y grupos sulfhídricos (-SH) unidos a proteínas. (Lenzen, S., Munday, R., 1991; Zhang, H., Zdolsek, J., Brunk, U., 1992). Aloxano reacciona con dos grupos -SH en el sitio de unión del azúcar a la glucoquinasa que resulta en la formación del enlace disulfuro y la inactivación de la enzima. Como resultado de la reducción de aloxano, se forma ácido dialurico que se vuelve a oxidar de nuevo a aloxano el establecimiento de un ciclo redox para la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los radicales superóxido (Munday, R., 1988; Das, J., Vasan, V., Sil. C., 2012). Los radicales superóxido liberan iones férricos de ferritina y los reducen a iones ferrosos y férricos. Además, los radicales superóxido se someten a dismutación para producir peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en presencia de la superóxido dismutasa. Como resultado, los radicales hidroxilos altamente reactivos se forman de acuerdo a la reacción de Fenton en presencia de metales ferrosos y H_2O_2 .

Otro mecanismo que se ha informado es el efecto de ROS en el ADN de los islotes pancreáticos. La fragmentación de ADN se lleva a cabo en las células beta, expuestas a aloxano que causa daño en el ADN, el cual estimula el poli ADP-ribosilación, un proceso que participan en la reparación del ADN. Los antioxidantes como superóxido dismutasa, catalasa y los atrapadores no enzimáticos de los radicales hidroxilos se han encontrado para proteger contra la toxicidad del aloxano (Ebelt, H., Peschke, D., Bromme, J., et al, 2000). Además, también se ha informado de la alteración en la homeostasis del calcio intracelular para constituir un paso importante en la acción diabetogénica de aloxano. Se ha observado que aloxano eleva la concentración citosólica de Ca^{+2} libre en las células beta de los islotes pancreáticos (Park, H., Rho, W., Park W., et al, 1995). El aumento de la concentración de iones de Ca^{+2} contribuye aún más a la liberación de insulina a dosis suprafisiológicas que junto con ROS se ha observado

últimamente que causa daño de las células beta de los islotes pancreáticos (Etuk, U., 2010; Szkudelski, T., 2001; Lenzen, S., 2008).

En el presente trabajo de investigación se ha demostrado que el aloxano produjo lesiones y muerte de las células betas pancreáticas en los animales de experimentación sin recibir tratamiento, en tanto que en los tratados con extracto etanólico liofilizado de frutos de *Physalis peruviana* se evidencio protección por parte del fruto (Figuras 14, 15 y 16). Debido posiblemente a la presencia de los compuestos fenólicos especialmente los flavonoides que poseen diferentes actividades biológicas, pero la más importante son las actividades antioxidantes depende de la estabilidad de diferentes sistemas, así como, también del número y la localización de grupos hidroxilos. En muchos estudios in vitro los compuestos fenólicos han demostrado un alto nivel antioxidante comparado con vitaminas antioxidantes y carotenoides. En particular los flavonoides que poseen estructura catecol (estructura o-dihydroxil) son notablemente superiores en donar electrones ya que poseen grupos hidroxilos en posición próxima y por lo tanto ejercen una poderosa actividad de barrera de electrones (Coskum, O., Kanter, M., Korkmaz, A., Oter, S., 2005; Shambhu, D., Jin, H., 1976; Arroyo, J., Rojas, J., Raez, E., et al, 2004).

La reducción del nivel de glicemia en el presente estudio Tabla 2 y 4, Figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9) podría estar relacionado con la presencia de flavonoides (Zhang, R., Yao, Y., Wang, Y., et al, 2011; AlJassabi, S., Saad, A., Mohd, A., et al, 2011; Hii, S., Howell, L., 1984). Es posible explicar la normalización post-prandial de la glucemia inducida por el extracto mediante el así llamado efecto “insulin-like” observado por ciertos flavonoides (Rizvi, I., Zaid, A., 2001). La relación entre los flavonoides y la actividad antidiabética ha sido estudiada en modelos in vivo; donde Zhag et al estudiaron el efecto del flavonoide isoquercetina en ratones con diabetes mellitus inducida. Los autores plantearon que la isoquercetina inhibe la acción de la enzima α -glucosidasa localizada en el epitelio del intestino delgado. La inhibición de la α -glucosidasa retrasa la absorción de carbohidratos en el intestino delgado y

consecuentemente disminuye la hiperglucemia (Zhang, R., Yao, Y., Wanf, Y., et al, 2011).

La prevención de la diabetes, finalmente, puede estar relacionada con la capacidad de los flavonoides de disminuir el estrés oxidativo durante el proceso de lipoxidación por radicales libres (Al-Jassabi, S., Saad, A., Mohd, A., et al, 2011; Yokozawa T., Young, H., Ju, E., et al, 2002; Lukačínová A., Mojžiš, R. Beňačka, J. et al, 2008; Maritim, A., Sanders, R., Watkins, J., 2003), responsable de la destrucción de las células beta en los islotes de Langerhans en el modelo de diabetes inducida por estreptozotocina (Soto, C., Perez, B., Favari, L., et al 1998); así como el aloxano un reactivo diabético, en presencia de glutatión es reducido vía los radicales aloxano en ácido dialúrico. Durante este proceso de ciclo redox, especies reactivas de oxígeno son formadas las que destruyen las células beta de los islotes de Langerhans. Además, sugiere que los metales de transición hierro, zinc y cobre pueden estar involucrados en la toxicidad del aloxano (Szkudelski, T., 2001). Existen, además, estudios clínicos que implican a los flavonoides en la prevención de la diabetes aludiendo a sus propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, antioxidantes y anticancerígenas (Knekt, P., Kumpulainen, J., Jarvinen, R., 2002). Sin embargo, queda por comprobarse si otros constituyentes, presentes en el extracto, pueden estar involucrados en los efectos observados.

El presente trabajo aporta evidencia sobre el efecto del extracto alcohólico liofilizado del fruto de *Physalis peruviana* en animales con sobre carga de glucosa y en aquellos con un tratamiento diabético con Aloxano.

CONCLUSIONES

El extracto etanólico liofilizado del fruto de *Physalis peruviana* presenta efecto hipoglicemiante a dosis de 200, 400 y 600 mg/Kg en ratas con sobrecarga de glucosa

El extracto liofilizado del fruto de *Physalis peruviana* presenta una ligera disminución de los niveles de glucosa a dosis de 600 mg/Kg a las 2 horas en ratas inducidas a diabetes inducidas con aloxano.

El estudio histopatológico del páncreas ha demostrado menor daño inducido por aloxano en las ratas que recibieron el extracto etanólico liofilizado del fruto de *Physalis peruviana*.

El Estudio fitoquímico preliminar del extracto etanólico del fruto de *Physalis peruviana* ha demostrado presencia de flavonoides y carotenoides.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Abd El-Ghandy, M.A. (2002) Study on the protective effect of onion (juice or powder) on diabetic rats. Egypt. J. Nutr., XVII(3): 227-244.
2. ADA (American Diabetes Association) (1997). Clinical practice recommendations. Screening for diabetes. *Diabetes Care* 20 (Suppl. I), 22 – 24.
3. Ahmad S, Malik A, Yasmin R et al. (1999) Withanolides from *Physalis peruviana*. *Phytochemistry*; 50: 647-651
4. Al-Jassabi S., Ali Saad, Mohd Sofian Azirun and Anas Al-Omari (2011) The Role of Silymarin in Prevention of Alloxan-Induced Diabetes mellitus in Balb/C Mice American-Eurasian Journal of Toxicological Sciences, 3 (3): 172-176.
5. American Diabetes Association. (2012) Diagnosis and Classification of Diabetes, 35 (1) 564 – 571.
6. American Diabetes Association (2003) Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 26 (1) 521 – 524.
7. Arbañil H, Valdivia H, Pando R. (1994) La diabetes mellitus en el Hospital Dos de Mayo. Aspectos epidemiológicos. *Rev Med Perú*; 66 (350):6-9.
8. Arbañil H, Valdivia H, Pando R. (1995) La diabetes mellitus, problema de salud pública. *Rev Med Perú*;; 67(352): 12-15.
9. Arroyo J, Rojas J, Ruez E, Ronceros G, Bonilla P, Li E. (2004) Influencia de compuestos fenólicos y triterpenoides de *Annona muricata* mas *Krameria lappacea* sobre el proceso inflamatorio crónico. Estudio preclínico y clínico. *An Fac Med*, 10 65-36.
10. Bernal, H., Correa, J. (1998) Especies vegetales promisorias de los países del convenio Andrés Bello. Bogotá, Colombia: Editora Guadalupe Ltda. Tomo XII. p. 441.
11. Calderón J, Solís J, Castillo O, Cornejo P. (2003) Efecto de la educación en el control metabólico de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev. Soc. Peru. Med. Interna*; 16 (1): 17 – 25.

12. Calvo I. (2009) El Cultivo de la uchuva (*Physalis peruviana*). Proyecto microcuenca Plantó – Pacayas Boletín Técnico No 10 San José, Costa Rica.
13. Cerdeño M, Montenegro D, (2004) Plan Exportador, Logístico y de comercialización de Uchuva al mercado de Estados Unidos para FRUTEXPO S.C.I. LTDA Tesis para optar el Título de Ingeniería Industrial Bogotá.
14. Charlot Fe, Nuñez O, Tapia Z. (2004) Complicaciones tardías en diabetes mellitus Tipo 2 en el Hospital II Essalud – Cañet. Rev Med Hered; 15:64-69.
15. Committee Report (1997). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20 : 1183 – 1197
16. Coskum O, Kanter M, Korkmaz A and Oter S. (2005) Quercetin, a flavonoids antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β – cell damage in rat pancreas. *Pharmacological Research.* ; 51, 2505 – 2513.
17. Das J, Vasan V, Sil PC. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;258:296-308.
18. Diabetes in the Americas. Epidemiological (2001) Bulletin / PAHO; 22 (2): 1-5.
19. Díaz, F. (2004) Nuevas estrategias farmacológicas en dislipemias: ezetimiba. *Med Aeroesp Ambient* 4: 20-21.
20. Dominguez, X. A. (1988) Método de investigación fitoquímica. Centro regional de ayuda técnica. México/Buenos aires.
21. Dostert N, Roque J, Cano A, La Torre M y Weigend M. (2012) Hoja Botánica: Aguaymanto 1ra Ed. Lima – Perú
22. Ebelt H, Peschke D, Bromme HJ, Morke W, Blume R, Peschke E: (2000) Influence of melatonin on free radical-induced changes in rat pancreatic beta-cells in vitro. *J Pineal Res* ;28: 65-72.
23. Etuk EU. (2010) Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric Biol J N Am*, 1:130-4.

24. Head J, y Fuller J. (1990). International variations in mortality among diabetics patients: The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 33 : 477 - 481.
25. Hernandez R, N.; Carreno D, R. (1977) Caracterización de los carotenos del melón (*Cucumis melo* L) *Agronomía Tropical*. 27(4): 465-472.
26. Hii S, Howell L Effects of epicatechin on rat islets of Langerhans (1984) *Diabetes*. 33(3):291-6.
http://www.queesimmunocal.com/articles/Diabetes_Oxidative_Stress_and_Antioxidants_A_Review.pdf
27. Huang, T.H., B.P Kota, V. Razmovski and B.D. Roufogalis. (2005) Herbal or natural medicines as modulators of peroxisomes proliferator – activated receptors and related nuclear receptors for therapy of metabolic syndrome. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*, 96; 3-14.
28. Hunt L, Arar N, Akana L. (2000) Herbs, Prayer, and Insulin Use of Medical and Alternative Treatments by a Group of Mexican American Diabetes Patients. *J Fam Pract*; 49 (3) 216 - 223.
29. Hunt L, Arar N, Akana L. (2000); by a Group of Mexican American Diabetes Patients. *J Fam Pract* 49, 3 216 – 223.
30. Iwasaki Y, Kondo K, Muraset T. (1996). Osmoregulation of plasma vasopressin in diabetes mellitus with sustained hyperglycemia *J. of Neuroendocrinology* 8: 755-760.
31. Kameswara Rao, B, Kesavulu, M, Giri *et al.* (1999) Antidiabetic and hypolipidemic effects of *Momordica cymbalaria* Hook. fruit powder in alloxan diabetic rat. *Journal Ethnopharmacology*.; 67: 103 – 109
32. King H, Aubert R E, Herman W H. Global Burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. (1998) *Diabetes Care*.; 21 (9):1414-1431.
33. Klein R. *et al.* Relation of glycemic control to diabetic complications and health outcomes. (1998) *Diabetes Care*; 21 (Suppl. 3): C39-C43
34. Kliber A, Szkudelski T, Chichlowska J. (1996) Alloxan stimulation and subsequent inhibition of insulin release from in situ perfused rat pancreas. *J Physiol Pharmacol*; 47:321-8.

- 35.Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Hakulinen T, and Aromaa A. (2002) Flavonoid intake and risk of chronic diseases Am. J. Clin. Nutr. 76 (3):560-568.
- 36.Lachin T, Reza H. (2012) Anti diabetic effect of cherries in alloxan induced diabetic rats. Recent Pat Endocr. Metab Immune Drug Discov, 6:67-72
- 37.Lenzen S, Munday R. (1991) Thiol-group reactivity, hydrophilicity and stability of alloxan, its reduction products and its N-methyl derivatives and a comparison with ninhydrin. Biochem Pharmacol, ;42:1385-91.
- 38.Lenzen S. (2008) The mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia, 51:216-26.
- 39.Look de Ugaz, O. (1988) Investigación Fotoquímica. Métodos en el estudio de productos naturales. Lima, Fondo Editorial Pontificia Universidad Católica del Perú. Lima , 1 – 7
- 40.Lukačinová A., J. Mojžiš, R. Beňačka, J. Keller, T. Maguth, P. Kurila, L. Vaško, O.Rácz, F. Ništár: (2008) Preventive Effects of Flavonoids on Alloxan-Induced Diabetes Mellitus in Rats. Acta Vet. Brno, 77: 175-182. Disponible en: <http://actavet.vfu.cz/pdf/200877020175.pdf>
- 41.Luna, L. G. (1968) Manual of histologic staining methods; of the Armed Forces Institute of Pathology . 3rded., McGraw-Hill Book Company. New York, USA.
- 42.Mann J. (2002) Diet and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. Lancet; 360: 783-789
- 43.Hapener S. (1998) Epidemiology of type 2 diabetes: Risk factors. Diabetes Care; 21 (Suppl. 3): C3-C6
- 44.Maritim, A., Sanders, R., and Watkins J., (2003) Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review J Biochem Molecular Toxicology 17(1): 24 – 37.
- 45.Masao K., Toichi O. and Masaki N. (1988) Structure of physalin M isolated from *Physalis alkekengi* Var. fracheti BCSI, 61(7): 2696-2698
- 46.Ministerio de Salud Dirección General de Epidemiología, Red Nacional de Epidemiología (2012) 21; 44: 723 Disponible en <http://www.dge.gob.pe/boletines/2012/44.pdf>

47. Monje E. Identificación de Pigmentos en Plantas superiores por cromatografía líquida de alta eficacia en fase reversa. Disponible en: http://digital.csic.es/bitstream/10261/16456/1/ANALES_17_1-2-Identificaci%C3%B3n%20de%20pigmentos.pdf
48. Munday R. (1988) Dialuric acid autoxidation. Effects of transition metals on the reaction rate and on the generation of reactive oxygen species. *Biochem Pharmacol* ;37:409-13.
49. Nathan D, Buse J, (2006) Davidson M, Heine R. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*; 29 (8): 1963 – 1972.
50. National Advisory Committee for Laboratory (2004) Animal Research. Guideline on the Care and Use of animal scientific purposes.
51. Pardo, J.; Fontanilla, M.; Ospina, L. (2004) Determining the Pharmacological Activity of *Physalis peruviana* Fruit Juice on Rabbit Eyes and Fibroblast Primary Cultures Investigative Ophthalmology and Visual Science; 49:3074-3079
52. Park H,, Rho W,, Park W,, Cho G,, Kim S,, Chung T,, Kim R, (1995) Protective mechanism of glucose against alloxan induced pancreatic beta-cell damage. *Biochem Biophys Res Commun*, 210:1-6.
53. Ramadan M, Morsel J. (2003) Oil goldenberry (*Physalis peruviana* L.). *J. Agric. Food Chem*; 51: 969-974
54. Repo R. Caracterización y uso de frutas nativas; aguymanto (*Physalis peruviana*), tomate de árbol (*Cyphomandra betace*), y papaya arequipeña (*Carica pubescens*) y tuna (*Opuntia fucus indica*) I Congreso Internacional Científicos Peruanos (I CICP) Lima, Perú, 2 a 5 de Enero de 2003.
55. Rizvi I., Zaid A. (2001) Insulin-like effect of (-)-epicatechin on erythrocyte membrane acetylcholinesterase activity in type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 28(9):776-8.
56. Rodas, M. (1996). Taxonomía, histología, ecogeografía y usos medicinales de *Physalis peruviana* L. "tomatillo silvestre" (Solanaceae). Tesis para optar el grado de Bachiller en Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú

57. Rodríguez S. y Rodríguez E. (2006) Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*; 29 (8): 1963-1972
58. Rodríguez, S., Rodríguez, E. (2007) Efecto de la ingesta de *Physalis peruviana* (aguaymanto) sobre la glicemia postprandial en adultos jóvenes. *Revista Médica Vallejana*, 4, 43-53
59. Rodriguez-Saldaña J, Sosa Espinosa P, Garcia Martinez A. (1994). Epidemiología de la diabetes mellitus en México. Pasado, presente y futuro. *Revista de la facultad de Medicina. UNAM.* 37 : 15 - 28.
60. Rull-Rodrigo JA. (1 997). Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. En *Tratado de Diabetología* de Gómez-Pérez FJ y Rull-Rodrigo JA. Instituto Nacional de la Nutrición (México). pp. 173-190.
61. Ryan E, Pick M, Marceau C. (2001) Use of alternative medicines in diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 18: 242-250..
62. Ryan E, Pick M, Marceau C. (2001) Use of alternative medicines in diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*; 18: 242-250.
63. Seclén S, Villena A, Leey J. (1997) Prevalence of diabetes and risk factors for coronary heart disease and stroke in Peruvian mestizo population. *Diabetología*; 40: A290, 820.
64. Shambhu D. and Jin H.. (1976) Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids – Their possible role in the prevention of diabetic cataracts. *Biochemical Pharmacology*. 25: 2505 - 2513.
65. Shane-McWhorter L. (2001) Biological Complementary Therapies: A Focus on Botanical Products in Diabetes. *Diabetes Spectrum*, 14 (4): 199-208.
66. Sievenpiper J, Arnason J, Leiter L. (2004) Decreasing, Null and Increasing Effects of Eight Popular Types of Ginseng on Acute Postprandial Glycemic Indices in Healthy Humans: The Role of Ginsenosides. *Journal of the American College of Nutrition*; 23 (3): 248 - 258.
67. Soares, M.; Bellintani, M.; Ribeiro, (2003) I. Inhibition of macrophage activation and lipopolysaccharide-induced death by seco-steroids purified from *Physalis angulata* L *European Journal of Pharmacology*; 459: 107-112.

- 68.Soto C., Perez B., Favari L., Reyes J. (1998) Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* Feb;119(2):125-9.
- 69.Szkudelski T, Kandulska K, Okulicz M. (1998) Alloxan in vivo does not only exert deleterious effects on pancreatic B cells. *Physiol Res*; 47:343-46.
- 70.Szkudelski T. (2001) The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas *Physiol Res*; 50:536-46.
- 71.Taylor R and Agius L. (1988). The biochemistry of diabetes. *Biochemistry J* 250: 625-640.
- 72.Urzúa, Z. (2011) Efectos Crónicos de la cafeína sobre el nivel y tolerancia a la glucosa en ratas sanas y con diabetes mellitus experimental Tesis para optar el grado de maestría en ciencias médicas Universidad de Colima.
- 73.Villena J. (1992); Epidemiología de la diabetes mellitus en el Perú. *Rev Med Peru* 64 (347): 71-75.
- 74.Vuksan V, Sievenpiper J et al. (2001); American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) attenuates postprandial glycemia in a time-dependent but not dose-dependent manner in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*, 73: 753-758.
- 75.Vuksan V, Stavro M et al. (2000) American Ginseng Improves Glycemia in Individuals with Normal Glucose Tolerance: Effect of Dose and Time Escalation. *Journal of the American College of Nutrition*; 19 (6): 738-744.
- 76.Wild S, Roglic G, Green A et al. (2004) Prevalence of diabetes: estimates for 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*; 27: 1047-1053
- 77.Wu S., L. Ng, Y. Huang, D. Lin, S. Wang, S. Huang and C. Lin, (2005) Antioxidant activities of *Physalis Peruvian*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28 (6): 963-966.
- 78.Wu, J., Chang, S., Lin, D., Wang, S., Hou, F., Ng, L. (2009) Supercritical carbon dioxide extract of *Physalis peruviana* induced cell cycle arrest and apoptosis in human lung cancer H661 cells. *Food and Chemical Toxicology*, , 47, 1132-1138.

79. Wu, S.; Lin, D. (2004) *Physalis peruviana* extract induces apoptosis in human Hep G2 cells through CD95/CD95L system and the mitochondrial signaling transduction pathway. *Cancer Letters*; 215: 199-208.
80. Yeh G, Eisenberg D, Davis R, Phillips R. (2002) Use of Complementary and Alternative Medicine Among Persons With Diabetes Mellitus: Results of a National Survey. *Am J. Public Health*; 92: 1648 - 1652.
81. Yeh G. (2003) Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes. *Diabetes Care*; 26:1277-1294.
82. Yokozawa T, Young H, Ju E, Sue J., Young H. (2002) Antioxidant Effects of Isorhamnetin 3,7-Di-O- β -d-glucopyranoside Isolated from Mustard Leaf (*Brassica juncea*) in Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50 (19), 5490-5495
83. Zavala D, Quispe A, Posso M, Rojas J, Vaisberg A. (2006) Efecto citotóxico de *Physalis peruviana* (capulí) en cáncer de colon y leucemia mieloide crónica. *An fac Med (Lima)*.; 67(4): 283-89.
84. Zhang H, Zdzienicka JM, Brunk UT. (1992) Alloxan cytotoxicity involves lysosomal damage. *APMIS*; 100:309-16..
85. Zhang R, Yao Y, Wang Y y Ren G, (2011) Antidiabetic activity of isoquercetin in diabetic KK –Ay mice. *Nutrition & Metabolism*, 8:85 <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/8/1/85>
86. Zimmet P, Cowie C, Ekoe J, Shaw J. (1997) Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerante. *International Textbook of Diabetes mellitus* 2nd ed Wiley; 9 – 23.

4 ANEXO

4.1 ANEXO 1

Constancia N° 222-USM-2012 – Museo de Historia Natural



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año de la Integración Nacional y el Reconocimiento de Nuestra Diversidad"

CONSTANCIA N°. 222-USM-2012

LA JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (Planta completa), recibida de **Leonardo Jesús GIRALDO BARDALAMA**, de la Maestría en Farmacología Experimental de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos; ha sido estudiada y clasificada como: ***Physalis peruviana L.*** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: ASTERIDAE

ORDEN: SOLANALES

FAMILIA: SOLANACEAE

GENERO: *Physalis*

ESPECIE: *Physalis peruviana L.*

Nombre vulgar: "Aguaymanto".
Determinado por: Ricardo Fernández.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.

Fecha, 07 de septiembre de 2012



Haydee Montoya Terreros
Dra. HAYDEE MONTOYA TERREROS
JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

4.2 ANEXO 2

Estadística de los resultados obtenidos.

TABLA 6. Valores de analisis estadistico descriptivo obtenido en el Test de tolerancia a la glucosa en ratas normoglicémicas

		Intervalo de confianza para la media al 95%					p
		Promedio	%Variacion	Std. Error	Límite Inferior	Límite Superior	
0 h	Normal	95.13		3.31	87.30	102.95	
	Glucosa 2000 mg/kg (G)	92.43	2.83	4.91	80.41	104.45	
	G + Glibenclamida 5 mg/kg	90.33	5.04	3.39	82.52	98.14	
	G + Insulina 4 UI/kg	97.13	-2.10	3.26	89.41	104.84	0.483
	G + Glucosa 200 mg/kg	95.13	0.00	3.35	87.20	103.05	
	G + Glucosa 400 mg/kg	86.63	8.94	5.50	73.63	99.62	
	G + Glucosa 600 mg/kg	88.88	6.57	3.74	80.02	97.73	
1.0 h	Normal	97.25		4.37	86.92	107.58	
	Glucosa 2000 mg/kg (G)	124.14	-27.65	5.64	110.35	137.94	
	G + Glibenclamida 5 mg/kg	64.67	33.50	9.78	42.12	87.21	
	G + Insulina 4 UI/kg	47.25	51.41	11.31	20.51	73.99	0.0001
	G + Glucosa 200 mg/kg	81.88	15.81	11.16	55.50	108.25	
	G + Glucosa 400 mg/kg	88.13	9.38	4.49	77.51	98.74	
	G + Glucosa 600 mg/kg	88.25	9.25	4.28	78.12	98.38	
1.5 h	Normal	97.25		4.37	86.92	107.58	
	Glucosa 2000 mg/kg (G)	120.14	-23.54	3.72	111.04	129.24	
	G + Glibenclamida 5 mg/kg	54.22	44.24	9.34	32.69	75.75	
	G + Insulina 4 UI/kg	49.13	49.49	7.76	30.78	67.47	0.0001
	G + Glucosa 200 mg/kg	73.75	24.16	7.75	55.41	92.09	
	G + Glucosa 400 mg/kg	85.50	12.08	4.34	75.24	95.76	
	G + Glucosa 600 mg/kg	78.50	19.28	5.32	65.92	91.08	
2.0 h	Normal	97.88		3.08	90.59	105.16	
	Glucosa 2000 mg/kg (G)	113.00	-15.45	4.99	100.79	125.21	
	G + Glibenclamida 5 mg/kg	56.56	42.22	6.89	40.66	72.45	
	G + Insulina 4 UI/kg	56.13	42.66	3.64	47.51	64.74	0.0001
	G + Glucosa 200 mg/kg	82.38	15.84	7.66	64.26	100.49	
	G + Glucosa 400 mg/kg	88.38	9.71	4.98	76.59	100.16	
	G + Glucosa 600 mg/kg	81.50	16.73	6.16	66.93	96.07	

Tabla 7. Análisis de varianza en el Test de Tolerancia a la glucosa en ratas normoglicémicas

		Suma de Cuadrados	df	Media cuadratica	F	Sig.
0 h	Entre Grupos	699.75	6.00	116.63	0.93	0.483
	Dentro de los grupos	6155.09	49.00	125.61		
1.0 h	Entre Grupos	27152.73	6.00	4525.46	8.67	0.000
	Dentro de los grupos	25577.11	49.00	521.98		
1.5 h	Entre Grupos	27731.07	6.00	4621.84	13.09	0.000
	Dentro de los grupos	17304.29	49.00	353.15		
2.0 h	Entre Grupos	20222.78	6.00	3370.46	13.17	0.000
	Dentro de los grupos	12543.72	49.00	255.99		

Tabla 8. Análisis de comparación múltiple en el Test de Tolerancia a la glucosa en ratas normoglicémicas

Variable Dependiente	(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia Promedio (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Intervalo de Confianza	
						Limite Inferior	Limite Superior
1.0 h	Normal	Glucosa 2000 mg/kg (G)	-26.89	11.82	0.027	-50.65	-3.13
		G + Glibenclámina 5 mg/kg	32.58	11.10	0.005	10.27	54.89
		G + Insulina 4 UI/kg	50.00	11.42	0.000	27.04	72.96
	Glucosa 2000 mg/kg (G)	Normal	26.89	11.82	0.027	3.13	50.65
		G + Glibenclámina 5 mg/kg	59.48	11.51	0.000	36.34	82.61
		G + Insulina 4 UI/kg	76.89	11.82	0.000	53.13	100.65
		G + Extracto 200 mg/kg	42.27	11.82	0.001	18.51	66.03
		G + Extracto 400 mg/kg	36.02	11.82	0.004	12.26	59.78
	G + Glibenclámina 5 mg/kg	G + Extracto 600 mg/kg	35.89	11.82	0.004	12.13	59.65
		Normal	-32.58	11.10	0.005	-54.89	-10.27
		Glucosa 2000 mg/kg (G)	-59.48	11.51	0.000	-82.61	-36.34
		G + Extracto 400 mg/kg	-23.46	11.10	0.040	-45.77	-1.15
		G + Glucosa 600 mg/kg	-23.58	11.10	0.039	-45.89	-1.27
	G + Insulina 4 UI/kg	Normal	-50.00	11.42	0.000	-72.96	-27.04
		Glucosa 2000 mg/kg (G)	-76.89	11.82	0.000	-100.65	-53.13
		G + Extracto 200 mg/kg	-34.63	11.42	0.004	-57.58	-11.67
		G + Extracto 400 mg/kg	-40.88	11.42	0.001	-63.83	-17.92
		G + Glucosa 600 mg/kg	-41.00	11.42	0.001	-63.96	-18.04
		Glucosa 2000 mg/kg (G)	-42.27	11.82	0.001	-66.03	-18.51
		G + Insulina 4 UI/kg	34.63	11.42	0.004	11.67	57.58
		Glucosa 2000 mg/kg (G)	-36.02	11.82	0.004	-59.78	-12.26
		G + Glibenclámina 5 mg/kg	23.46	11.10	0.040	1.15	45.77
		G + Insulina 4 UI/kg	40.88	11.42	0.001	17.92	63.83
	G + Glucosa 600 mg/kg	Glucosa 2000 mg/kg (G)	-35.89	11.82	0.004	-59.65	-12.13
		G + Glibenclámina 5 mg/kg	23.58	11.10	0.039	1.27	45.89
		G + Insulina 4 UI/kg	41.00	11.42	0.001	18.04	63.96

Variable Dependiente	(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia Promedio (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Intervalo de Confianza	
						Limite Inferior	Limite Superior
1.5 h	Normal	Glucosa 2000 mg/kg (G)	-22.89	9.73	0.023	-42.44	-3.35
		G + Gli bendamida 5 mg/kg	43.03	9.13	0.000	24.68	61.38
		G + Insulina 4 UI/kg	48.13	9.40	0.000	29.24	67.01
		G + Extracto 200 mg/kg	23.50	9.40	0.016	4.62	42.38
	Glucosa 2000 mg/kg (G)	Normal	22.89	9.73	0.023	3.35	42.44
		G + Gli bendamida 5 mg/kg	65.92	9.47	0.000	46.89	84.95
		G + Insulina 4 UI/kg	71.02	9.73	0.000	51.47	90.56
		G + Extracto 200 mg/kg	46.39	9.73	0.000	26.85	65.94
	G + Gli bendamida 5 mg/kg	G + Glucosa 400 mg/kg	34.64	9.73	0.001	15.10	54.19
		G + Glucosa 600 mg/kg	41.64	9.73	0.000	22.10	61.19
		Normal	-43.03	9.13	0.000	-61.38	-24.68
		Glucosa 2000 mg/kg (G)	-65.92	9.47	0.000	-84.95	-46.89
	G + Gli bendamida 5 mg/kg	G + Extracto 200 mg/kg	-19.53	9.13	0.037	-37.88	-1.18
		G + Extracto 400 mg/kg	-31.28	9.13	0.001	-49.63	-12.93
		G + Extracto 600 mg/kg	-24.28	9.13	0.011	-42.63	-5.93
		Normal	-48.13	9.40	0.000	-67.01	-29.24
	G + Insulina 4 UI/kg	Glucosa 2000 mg/kg (G)	-71.02	9.73	0.000	-90.56	-51.47
		G + Extracto 200 mg/kg	-24.63	9.40	0.012	-43.51	-5.74
		G + Glucosa 400 mg/kg	-36.38	9.40	0.000	-55.26	-17.49
		G + Glucosa 600 mg/kg	-29.38	9.40	0.003	-48.26	-10.49
	G + Extracto 200 mg/kg	Normal	-23.50	9.40	0.016	-42.38	-4.62
		Glucosa 2000 mg/kg (G)	-46.39	9.73	0.000	-65.94	-26.85
		G + Gli bendamida 5 mg/kg	19.53	9.13	0.037	1.18	37.88
		G + Insulina 4 UI/kg	24.63	9.40	0.012	5.74	43.51
	G + Extracto 400 mg/kg	Glucosa 2000 mg/kg (G)	-34.64	9.73	0.001	-54.19	-15.10
		G + Gli bendamida 5 mg/kg	31.28	9.13	0.001	12.93	49.63
		G + Insulina 4 UI/kg	36.38	9.40	0.000	17.49	55.26
		Glucosa 2000 mg/kg (G)	-41.64	9.73	0.000	-61.19	-22.10
	G + Glucosa 600 mg/kg	G + Gli bendamida 5 mg/kg	24.28	9.13	0.011	5.93	42.63
		G + Insulina 4 UI/kg	29.38	9.40	0.003	10.49	48.26

Variable Dependiente	(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia Promedio (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Intervalo de Confianza	
						Limite Inferior	Limite Superior
2.0 h	Normal	G + Glibenclamida 5 mg/kg	41.32	7.77	0.000	25.70	56.94
		G + Insulina 4 UI/kg	41.75	8.00	0.000	25.67	57.83
		G + Glucosa 600 mg/kg	16.38	8.00	0.046	0.30	32.45
	Glucosa 2000 mg/kg (G)	G + Glibenclamida 5 mg/kg	56.44	8.06	0.000	40.24	72.65
		G + Insulina 4 UI/kg	56.88	8.28	0.000	40.23	73.52
		G + Extracto 200 mg/kg	30.63	8.28	0.001	13.98	47.27
		G + Extracto 400 mg/kg	24.63	8.28	0.005	7.98	41.27
		G + Extracto 600 mg/kg	31.50	8.28	0.000	14.86	48.14
	G + Glibenclamida 5 mg/kg	Normal	-41.32	7.77	0.000	-56.94	-25.70
		Glucosa 2000 mg/kg (G)	-56.44	8.06	0.000	-72.65	-40.24
		G + Extracto 200 mg/kg	-25.82	7.77	0.002	-41.44	-10.20
		G + Extracto 400 mg/kg	-31.82	7.77	0.000	-47.44	-16.20
		G + Extracto 600 mg/kg	-24.94	7.77	0.002	-40.57	-9.32
	G + Insulina 4 UI/kg	Normal	-41.75	8.00	0.000	-57.83	-25.67
		Glucosa 2000 mg/kg (G)	-56.88	8.28	0.000	-73.52	-40.23
		G + Extracto 200 mg/kg	-26.25	8.00	0.002	-42.33	-10.17
		G + Extracto 400 mg/kg	-32.25	8.00	0.000	-48.33	-16.17
		G + Extracto 600 mg/kg	-25.38	8.00	0.003	-41.45	-9.30
	G + Extracto 200 mg/kg	Glucosa 2000 mg/kg (G)	-30.63	8.28	0.001	-47.27	-13.98
		G + Glibenclamida 5 mg/kg	25.82	7.77	0.002	10.20	41.44
		G + Insulina 4 UI/kg	26.25	8.00	0.002	10.17	42.33
	G + Glucosa 400 mg/kg	Glucosa 2000 mg/kg (G)	-24.63	8.28	0.005	-41.27	-7.98
		G + Glibenclamida 5 mg/kg	31.82	7.77	0.000	16.20	47.44
		G + Insulina 4 UI/kg	32.25	8.00	0.000	16.17	48.33
	G + Glucosa 600 mg/kg	Normal	-16.38	8.00	0.046	-32.45	-0.30
		Glucosa 2000 mg/kg (G)	-31.50	8.28	0.000	-48.14	-14.86
		G + Glibenclamida 5 mg/kg	24.94	7.77	0.002	9.32	40.57
		G + Insulina 4 UI/kg	25.38	8.00	0.003	9.30	41.45

TABLA 9. Valores de analisis estadistico descriptivo obtenido en el Test de Aloxanización

				Intervalo de confianza para la media al 95%		p	
		Promedio	% Variacion	Std. Error	Límite Inferior		Límite Superior
0 h	Normal	98.63		3.79	89.67	107.58	0.003
	Aloxano 130 mg/kg (A)	296.71	-200.85	71.28	122.30	471.13	
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	358.56	-263.55	43.79	257.58	459.53	
	A + Insulina 4 UI/kg	411.50	-317.24	61.92	265.07	557.93	
	A + Extracto 200 mg/kg	364.25	-269.33	48.75	248.98	479.52	
	A + Extracto 400 mg/kg	332.13	-236.76	50.59	212.50	451.75	
	A + Extracto 600 mg/kg	268.75	-172.50	59.01	129.21	408.29	
2.0 h	Normal	98.38		3.20	90.82	105.93	0.007
	Aloxano 130 mg/kg (A)	328.43	-233.85	68.08	161.84	495.02	
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	351.00	-256.80	66.61	197.41	504.59	
	A + Insulina 4 UI/kg	429.25	-336.34	72.28	258.34	600.16	
	A + Extracto 200 mg/kg	406.50	-313.21	73.13	233.58	579.42	
	A + Extracto 400 mg/kg	321.00	-226.30	41.83	222.09	419.91	
	A + Extracto 600 mg/kg	310.88	-216.01	50.63	191.15	430.60	
14 h	Normal	97.38		3.14	89.94	104.81	0.0001
	Aloxano 130 mg/kg (A)	415.14	-326.33	69.77	244.41	585.88	
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	545.56	-460.26	54.44	420.01	671.10	
	A + Insulina 4 UI/kg	600.00	-516.17	0.00	600.00	600.00	
	A + Extracto 200 mg/kg	600.00	-516.17	0.00	600.00	600.00	
	A + Extracto 400 mg/kg	589.88	-505.78	10.13	565.93	613.82	
	A + Extracto 600 mg/kg	550.88	-465.73	49.13	434.71	667.04	
25 h	Normal	98.25		1.81	93.97	102.53	0.0001
	Aloxano 130 mg/kg (A)	600.00	-510.69	0.00	600.00	600.00	
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	542.56	-452.22	57.44	410.09	675.02	
	A + Insulina 4 UI/kg	600.00	-510.69	0.00	600.00	600.00	
	A + Extracto 200 mg/kg	600.00	-510.69	0.00	600.00	600.00	
	A + Extracto 400 mg/kg	600.00	-510.69	0.00	600.00	600.00	
	A + Extracto 600 mg/kg	600.00	-510.69	0.00	600.00	600.00	

Tabla 10. Análisis de varianza en el Test de Alozanización

Hora	Tratamiento	Suma de Cuadrados	df	Media cuadrática	F	Sig.
0 h	Entre Grupos	502228.53	6.00	83704.75	3.95	0.003
	Dentro de los grupos	1038385.40	49.00	21191.54		
2.0 h	Entre Grupos	558026.25	6.00	93004.38	3.38	0.007
	Dentro de los grupos	1348203.96	49.00	27514.37		
14 h	Entre Grupos	1603031.42	6.00	267171.90	23.41	0.000
	Dentro de los grupos	559336.70	49.00	11415.03		
25 h	Entre Grupos	1670451.26	6.00	278408.54	56.20	0.000
	Dentro de los grupos	237773.72	48.00	4953.62		

Tabla 11. Análisis de comparacion multiple en el Test de Aloxanización

Variable Dependiente	(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia Promedio (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Intervalo de Confianza	
						Limite Inferior	Limite Superior
0 h	Normal	Aloxano 130 mg/kg (A)	-198.09	75.34	0.01	-349.49	-46.69
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	-259.93	70.74	0.00	-402.08	-117.78
		A + Insulina 4 UI/kg	-312.88	72.79	0.00	-459.15	-166.60
		A + Extracto 200 mg/kg	-265.63	72.79	0.00	-411.90	-119.35
		A + Extracto 400 mg/kg	-233.50	72.79	0.00	-379.77	-87.23
		A + Extracto 600 mg/kg	-170.13	72.79	0.02	-316.40	-23.85
	Aloxano 130 mg/kg (A)	Normal	198.09	75.34	0.01	46.69	349.49
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	-61.84	73.36	0.40	-209.27	85.59
		A + Insulina 4 UI/kg	-114.79	75.34	0.13	-266.19	36.62
		A + Extracto 200 mg/kg	-67.54	75.34	0.37	-218.94	83.87
		A + Extracto 400 mg/kg	-35.41	75.34	0.64	-186.81	115.99
		A + Extracto 600 mg/kg	27.96	75.34	0.71	-123.44	179.37
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	Normal	259.93	70.74	0.00	117.78	402.08
		Aloxano 130 mg/kg (A)	61.84	73.36	0.40	-85.59	209.27
		A + Insulina 4 UI/kg	-52.94	70.74	0.46	-195.09	89.20
		A + Extracto 200 mg/kg	-5.69	70.74	0.94	-147.84	136.45
		A + Extracto 400 mg/kg	26.43	70.74	0.71	-115.72	168.58
		A + Extracto 600 mg/kg	89.81	70.74	0.21	-52.34	231.95
	A + Insulina 4 UI/kg	Normal	312.88	72.79	0.00	166.60	459.15
		Aloxano 130 mg/kg (A)	114.79	75.34	0.13	-36.62	266.19
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	52.94	70.74	0.46	-89.20	195.09
		A + Extracto 200 mg/kg	47.25	72.79	0.52	-99.02	193.52
		A + Extracto 400 mg/kg	79.38	72.79	0.28	-66.90	225.65
		A + Extracto 600 mg/kg	142.75	72.79	0.06	-3.52	289.02
	A + Extracto 200 mg/kg	Normal	265.63	72.79	0.00	119.35	411.90
		Aloxano 130 mg/kg (A)	67.54	75.34	0.37	-83.87	218.94
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	5.69	70.74	0.94	-136.45	147.84
		A + Insulina 4 UI/kg	-47.25	72.79	0.52	-193.52	99.02
		A + Extracto 400 mg/kg	32.13	72.79	0.66	-114.15	178.40
		A + Extracto 600 mg/kg	95.50	72.79	0.20	-50.77	241.77
	A + Extracto 400 mg/kg	Normal	233.50	72.79	0.00	87.23	379.77
		Aloxano 130 mg/kg (A)	35.41	75.34	0.64	-115.99	186.81
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	-26.43	70.74	0.71	-168.58	115.72
		A + Insulina 4 UI/kg	-79.38	72.79	0.28	-225.65	66.90
		A + Extracto 200 mg/kg	-32.13	72.79	0.66	-178.40	114.15
		A + Extracto 600 mg/kg	63.38	72.79	0.39	-82.90	209.65
	A + Extracto 600 mg/kg	Normal	170.13	72.79	0.02	23.85	316.40
		Aloxano 130 mg/kg (A)	-27.96	75.34	0.71	-179.37	123.44
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	-89.81	70.74	0.21	-231.95	52.34
		A + Insulina 4 UI/kg	-142.75	72.79	0.06	-289.02	3.52
		A + Extracto 200 mg/kg	-95.50	72.79	0.20	-241.77	50.77
		A + Extracto 400 mg/kg	-63.38	72.79	0.39	-209.65	82.90

Variable Dependiente	(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia Promedio (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Intervalo de Confianza	
						Limite Inferior	Limite Superior
2.0 h	Normal	Aloxano 130 mg/kg (A)	-230.05	85.85	0.01	-402.57	-57.54
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	-252.63	80.60	0.00	-414.60	-90.65
		A + Insulina 4 UI/kg	-330.88	82.94	0.00	-497.54	-164.21
		A + Extracto 200 mg/kg	-308.13	82.94	0.00	-474.79	-141.46
		A + Glucosa 400 mg/kg	-222.63	82.94	0.01	-389.29	-55.96
		A + Glucosa 600 mg/kg	-212.50	82.94	0.01	-379.17	-45.83
	Aloxano 130 mg/kg (A)	Normal	230.05	85.85	0.01	57.54	402.57
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	-22.57	83.59	0.79	-190.56	145.41
		A + Insulina 4 UI/kg	-100.82	85.85	0.25	-273.34	71.70
		A + Extracto 200 mg/kg	-78.07	85.85	0.37	-250.59	94.45
		A + Glucosa 400 mg/kg	7.43	85.85	0.93	-165.09	179.95
		A + Glucosa 600 mg/kg	17.55	85.85	0.84	-154.96	190.07
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	Normal	252.63	80.60	0.00	90.65	414.60
		Aloxano 130 mg/kg (A)	22.57	83.59	0.79	-145.41	190.56
		A + Insulina 4 UI/kg	-78.25	80.60	0.34	-240.22	83.72
		A + Extracto 200 mg/kg	-55.50	80.60	0.49	-217.47	106.47
		A + Glucosa 400 mg/kg	30.00	80.60	0.71	-131.97	191.97
		A + Glucosa 600 mg/kg	40.13	80.60	0.62	-121.85	202.10
	A + Insulina 4 UI/kg	Normal	330.88	82.94	0.00	164.21	497.54
		Aloxano 130 mg/kg (A)	100.82	85.85	0.25	-71.70	273.34
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	78.25	80.60	0.34	-83.72	240.22
		A + Extracto 200 mg/kg	22.75	82.94	0.79	-143.92	189.42
		A + Glucosa 400 mg/kg	108.25	82.94	0.20	-58.42	274.92
		A + Glucosa 600 mg/kg	118.38	82.94	0.16	-48.29	285.04
	A + Extracto 200 mg/kg	Normal	308.13	82.94	0.00	141.46	474.79
		Aloxano 130 mg/kg (A)	78.07	85.85	0.37	-94.45	250.59
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	55.50	80.60	0.49	-106.47	217.47
		A + Insulina 4 UI/kg	-22.75	82.94	0.79	-189.42	143.92
		A + Glucosa 400 mg/kg	85.50	82.94	0.31	-81.17	252.17
		A + Glucosa 600 mg/kg	95.63	82.94	0.25	-71.04	262.29
	A + Glucosa 400 mg/kg	Normal	222.63	82.94	0.01	55.96	389.29
		Aloxano 130 mg/kg (A)	-7.43	85.85	0.93	-179.95	165.09
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	-30.00	80.60	0.71	-191.97	131.97
		A + Insulina 4 UI/kg	-108.25	82.94	0.20	-274.92	58.42
		A + Extracto 200 mg/kg	-85.50	82.94	0.31	-252.17	81.17
		A + Glucosa 600 mg/kg	10.13	82.94	0.90	-156.54	176.79
	A + Glucosa 600 mg/kg	Normal	212.50	82.94	0.01	45.83	379.17
		Aloxano 130 mg/kg (A)	-17.55	85.85	0.84	-190.07	154.96
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	-40.13	80.60	0.62	-202.10	121.85
		A + Insulina 4 UI/kg	-118.38	82.94	0.16	-285.04	48.29
		A + Extracto 200 mg/kg	-95.63	82.94	0.25	-262.29	71.04
		A + Glucosa 400 mg/kg	-10.13	82.94	0.90	-176.79	156.54

Variable Dependiente	(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia Promedio (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Intervalo de Confianza	
						Limite Inferior	Limite Superior
14 h	Normal	Aloxano 130 mg/kg (A)	-317.77	55.30	0.00	-428.89	-206.65
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	-448.18	51.92	0.00	-552.51	-343.85
		A + Insulina 4 UI/kg	-502.63	53.42	0.00	-609.98	-395.27
		A + Extracto 200 mg/kg	-502.63	53.42	0.00	-609.98	-395.27
		A + Glucosa 400 mg/kg	-492.50	53.42	0.00	-599.85	-385.15
		A + Glucosa 600 mg/kg	-453.50	53.42	0.00	-560.85	-346.15
	Aloxano 130 mg/kg (A)	Normal	317.77	55.30	0.00	206.65	428.89
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	-130.41	53.84	0.02	-238.61	-22.21
		A + Insulina 4 UI/kg	-184.86	55.30	0.00	-295.98	-73.74
		A + Extracto 200 mg/kg	-184.86	55.30	0.00	-295.98	-73.74
		A + Glucosa 400 mg/kg	-174.73	55.30	0.00	-285.85	-63.61
		A + Glucosa 600 mg/kg	-135.73	55.30	0.02	-246.85	-24.61
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	Normal	448.18	51.92	0.00	343.85	552.51
		Aloxano 130 mg/kg (A)	130.41	53.84	0.02	22.21	238.61
		A + Insulina 4 UI/kg	-54.44	51.92	0.30	-158.77	49.88
		A + Extracto 200 mg/kg	-54.44	51.92	0.30	-158.77	49.88
		A + Glucosa 400 mg/kg	-44.32	51.92	0.40	-148.65	60.01
		A + Glucosa 600 mg/kg	-5.32	51.92	0.92	-109.65	99.01
	A + Insulina 4 UI/kg	Normal	502.63	53.42	0.00	395.27	609.98
		Aloxano 130 mg/kg (A)	184.86	55.30	0.00	73.74	295.98
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	54.44	51.92	0.30	-49.88	158.77
		A + Extracto 200 mg/kg	0.00	53.42	1.00	-107.35	107.35
		A + Glucosa 400 mg/kg	10.13	53.42	0.85	-97.23	117.48
		A + Glucosa 600 mg/kg	49.13	53.42	0.36	-58.23	156.48
	A + Extracto 200 mg/kg	Normal	502.63	53.42	0.00	395.27	609.98
		Aloxano 130 mg/kg (A)	184.86	55.30	0.00	73.74	295.98
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	54.44	51.92	0.30	-49.88	158.77
		A + Insulina 4 UI/kg	0.00	53.42	1.00	-107.35	107.35
		A + Glucosa 400 mg/kg	10.13	53.42	0.85	-97.23	117.48
		A + Glucosa 600 mg/kg	49.13	53.42	0.36	-58.23	156.48
	A + Glucosa 400 mg/kg	Normal	492.50	53.42	0.00	385.15	599.85
		Aloxano 130 mg/kg (A)	174.73	55.30	0.00	63.61	285.85
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	44.32	51.92	0.40	-60.01	148.65
		A + Insulina 4 UI/kg	-10.13	53.42	0.85	-117.48	97.23
		A + Extracto 200 mg/kg	-10.13	53.42	0.85	-117.48	97.23
		A + Glucosa 600 mg/kg	39.00	53.42	0.47	-68.35	146.35
	A + Glucosa 600 mg/kg	Normal	453.50	53.42	0.00	346.15	560.85
		Aloxano 130 mg/kg (A)	135.73	55.30	0.02	24.61	246.85
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	5.32	51.92	0.92	-99.01	109.65
		A + Insulina 4 UI/kg	-49.13	53.42	0.36	-156.48	58.23
		A + Extracto 200 mg/kg	-49.13	53.42	0.36	-156.48	58.23
		A + Glucosa 400 mg/kg	-39.00	53.42	0.47	-146.35	68.35

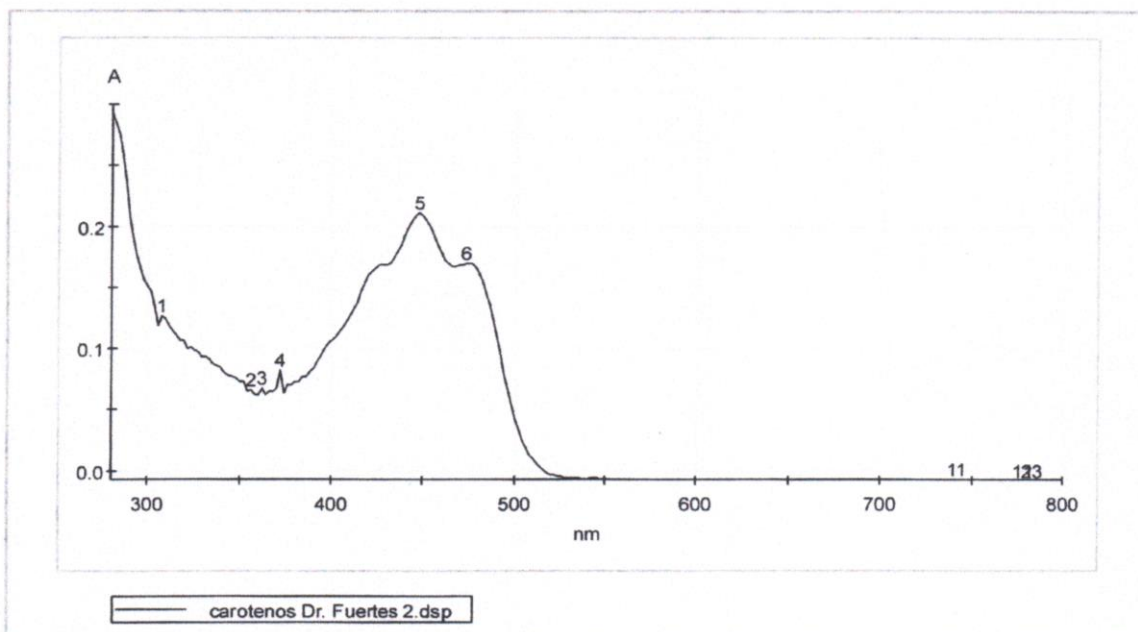
Variable Dependiente	(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia Promedio (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Intervalo de Confianza	
						Limite Inferior	Limite Superior
25 h	Normal	Aloxano 130 mg/kg (A)	-501.75	36.43	0.00	-574.99	-428.51
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	-444.31	34.20	0.00	-513.07	-375.54
		A + Insulina 4 UI/kg	-501.75	35.19	0.00	-572.51	-430.99
		A + Extracto 200 mg/kg	-501.75	35.19	0.00	-572.51	-430.99
		A + Glucosa 400 mg/kg	-501.75	35.19	0.00	-572.51	-430.99
		A + Glucosa 600 mg/kg	-501.75	36.43	0.00	-574.99	-428.51
	Aloxano 130 mg/kg (A)	Normal	501.75	36.43	0.00	428.51	574.99
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	57.44	35.47	0.11	-13.87	128.76
		A + Insulina 4 UI/kg	0.00	36.43	1.00	-73.24	73.24
		A + Extracto 200 mg/kg	0.00	36.43	1.00	-73.24	73.24
		A + Glucosa 400 mg/kg	0.00	36.43	1.00	-73.24	73.24
		A + Glucosa 600 mg/kg	0.00	37.62	1.00	-75.64	75.64
	A + Glibenclamida 5 mg/kg	Normal	444.31	34.20	0.00	375.54	513.07
		Aloxano 130 mg/kg (A)	-57.44	35.47	0.11	-128.76	13.87
		A + Insulina 4 UI/kg	-57.44	34.20	0.10	-126.21	11.32
		A + Extracto 200 mg/kg	-57.44	34.20	0.10	-126.21	11.32
		A + Glucosa 400 mg/kg	-57.44	34.20	0.10	-126.21	11.32
		A + Glucosa 600 mg/kg	-57.44	35.47	0.11	-128.76	13.87
	A + Insulina 4 UI/kg	Normal	501.75	35.19	0.00	430.99	572.51
		Aloxano 130 mg/kg (A)	0.00	36.43	1.00	-73.24	73.24
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	57.44	34.20	0.10	-11.32	126.21
		A + Extracto 200 mg/kg	0.00	35.19	1.00	-70.76	70.76
		A + Glucosa 400 mg/kg	0.00	35.19	1.00	-70.76	70.76
		A + Glucosa 600 mg/kg	0.00	36.43	1.00	-73.24	73.24
	A + Extracto 200 mg/kg	Normal	501.75	35.19	0.00	430.99	572.51
		Aloxano 130 mg/kg (A)	0.00	36.43	1.00	-73.24	73.24
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	57.44	34.20	0.10	-11.32	126.21
		A + Insulina 4 UI/kg	0.00	35.19	1.00	-70.76	70.76
		A + Glucosa 400 mg/kg	0.00	35.19	1.00	-70.76	70.76
		A + Glucosa 600 mg/kg	0.00	36.43	1.00	-73.24	73.24
	A + Glucosa 400 mg/kg	Normal	501.75	35.19	0.00	430.99	572.51
		Aloxano 130 mg/kg (A)	0.00	36.43	1.00	-73.24	73.24
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	57.44	34.20	0.10	-11.32	126.21
		A + Insulina 4 UI/kg	0.00	35.19	1.00	-70.76	70.76
		A + Extracto 200 mg/kg	0.00	35.19	1.00	-70.76	70.76
		A + Glucosa 600 mg/kg	0.00	36.43	1.00	-73.24	73.24
	A + Glucosa 600 mg/kg	Normal	501.75	36.43	0.00	428.51	574.99
		Aloxano 130 mg/kg (A)	0.00	37.62	1.00	-75.64	75.64
		A + Glibenclamida 5 mg/kg	57.44	35.47	0.11	-13.87	128.76
		A + Insulina 4 UI/kg	0.00	36.43	1.00	-73.24	73.24
		A + Extracto 200 mg/kg	0.00	36.43	1.00	-73.24	73.24
		A + Glucosa 400 mg/kg	0.00	36.43	1.00	-73.24	73.24

* The mean difference is significant at the .05 level.

4.3 ANEXO 3

Espectro UV de la identificación de carotenoides..

Espectro : carotenos Dr. Fuertes 2.dsp
 Descripción:
 Operario: A Figueroa
 Creado: 21/10/2013 08:58:15 p.m.
 Espectrofotómetro: ZETA
 Número de serie: 164501
 Firmware: v8.00 v4.80



carotenos Dr. Fuertes 2.dsp

Picos		Umbral: 0.001 A			
1	308 nm;	0.127 A	2	356 nm;	0.067 A
3	362 nm;	0.068 A	4	372 nm;	0.083 A
5	448 nm;	0.211 A	6	474 nm;	0.170 A
7	630 nm;	-0.009 A	8	664 nm;	-0.010 A
9	676 nm;	-0.009 A	10	694 nm;	-0.011 A
11	742 nm;	-0.007 A	12	778 nm;	-0.008 A
13	784 nm;	-0.008 A			